

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I
U.E.R. DE MEDECINE DE L'UNIVERSITE DE SAINT-ETIENNE

Année 1977 N° 378

GLOMERULONEPHRITE INTERCAPILLAIRE
A DEPOTS D'IgA (maladie de Berger)
CHEZ DEUX FRERES ~~HL-A~~ IDENTIQUES : INCIDENCES
PATHOGENIQUES

THESE

présentée

à l'**UNIVERSITÉ Claude-Bernard - LYON**
et soutenue publiquement le 22 Septembre 1977
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
par

Jean-Charles SABATIER

né le 10 Novembre 1951 à Bourg-de-Péage (Drôme)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I
U.E.R. DE MEDECINE DE L'UNIVERSITE DE SAINT-ETIENNE

Année 1977 N° 378

**GLOMERULONEPHRITE INTERCAPILLAIRE
A DEPOTS D'IgA (maladie de Berger)
CHEZ DEUX FRERES **HL-A** IDENTIQUES : INCIDENCES
PATHOGENIQUES**

THESE

présentée

à l'UNIVERSITÉ Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 22 Septembre 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Charles SABATIER

né le 10 Novembre 1951 à Bourg-de-Péage (Drôme)



COMPOSITION DU JURY

PRESIDENT : Monsieur le Professeur J. TRAEGEK :

U.E.R. GRANGE-BLANCHE

Monsieur le Professeur P. ZECH :

U.E.R. GRANGE-BLANCHE

Monsieur le Professeur A. BARIL :

U.E.R. DE MEDECINE de l'UNIVERSITE DE
SAINT-ETIENNE

Monsieur le Professeur F. BERTHOUX :

U.E.R. DE MEDECINE de l'UNIVERSITE DE
SAINT-ETIENNE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Président : M. Le Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Mr. le Professeur E. ELBAZ

Deuxième vice-Président :

Troisième Vice-Président : M. H. BONNET, étudiant

Secrétaire Général de l'Université : M.J. RAMBAUD, Administrateur Civil

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE (U.E.R.)

.E.R. médicale	GRANGE-BLANCHE	: M.B. SALLE, Maîtres de Conférences Agrégés
.E.R. médicale	ALEXIS-CARREL	: M. le Professeur C. GIROD
.E.R. médicale	LYON-NORD	: M. le Professeur J.P. GARIN
.E.R. médicale	SUD-OUEST	: M. Le Professeur J.M. ROBERT
.E.R. des Sciences		:
	Pharmaceutiques	: M. le Professeur L. ODDOUX
.E.R. des Sciences		:
	Odontologiques	: M. le Professeur R. VINCENT
.E.R. des Techniques de		:
	Réadaptation	: M. A. MORGON, Maître de Conférences
.E.R. de Biologie Humaine		: M. le Professeur J.C. CZYBA
.E.R. d'éducation Physique		:
	et Sportives	: M. A. MILLON, Professeur d'EPS
.E.R. de Mathématiques		: M. le Professeur H. BUCHWALTER
.E.R. de Physique		: M. le Professeur R. UZAN
.E.R. de Chimie et Biochimie		: M. le Professeur J. HUET
.E.R. des Sciences de la		:
	Nature	: M. le Professeur J. BRUN
.E.R. de Sciences Physiologiques		:
		: M. R. FONTANGES, Maître de Conférences
.E.R. de Physique Nucleaire		: M. Le Professeur M. GUSAKOW
.E.R. de Mécanique		: M. le Professeur J. MATHIEU
Observatoire de LYON		:
. U.T. I.		: M. le Professeur B. POUYET
. U.T. 2.		: M. J. GALLET, Directeur E.N.S.A.M.

- UNIVERSITE DE SAINT-ETIENNE -

Président : M. François THOMAS

Secrétaire Général : M. Raymond ROUQUAIROL

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE (U.E.R.)

.E.R. de Droit		: M. ROBERT André
Institut Universitaire de		:
Technologie		:
.E.R. des Lettres et Sciences		:
Humaines		: M. GAUME Maxime
.E.R. de Médecine		: M. le Docteur CABAL Christian
.E.R. des Sciences		: M. MONTHEARD Jean-Pierre
.E.R. des Sciences Economiques		: M. MIFSUD Pierre

UNIVERSITE DE SAINT-ETIENNE

U.E.R. DE MEDECINE

RESPONSABLE D'ENSEIGNEMENT

(Collège A)

1er CYCLE

Anatomie	Monsieur le Professeur CUILLERET Jacques
Chimie-Biochimie	Monsieur le Professeur FREY Jacques
Physiologie	Monsieur le Professeur LACOUR Jean-René
	Monsieur COUDERT Jean M.C.A.

2ème CYCLE

Anatomie Pathologie ..	Monsieur BARIL Alexandre M.C.A.
Anesthésiologie	Monsieur VIGNON Henry M.C.A.
Bactériologie-Virologie	Madame GAUDIN Odette M.C.A.
Cardiologie	Monsieur VERNEYRE Henri M.C.A.
Chirurgie Infantile ..	Monsieur CHAVRIER Yves M.C.A.
Dermatologie-Vénérologie	Monsieur DUVERNE Jean M.C.A.
Gynécologie et Obstét.	Monsieur LA SELVE Antoine M.C.A.
Hématologie, Maladies du sang	Monsieur BRIZARD Charles M.C.A.
Hépatologie-Gastro-En- térologie	Monsieur FRATSE Henri M.C.A.
Médecine Interne	Monsieur POTTION François M.C.A.
Médecine Préventive-Hy- giène	Monsieur le Professeur RIFFAT Georges
Médecine du Travail ...	Monsieur CABAL Christian M.C.A.
Néphrologie	Monsieur BERTHOUX François M.C.A.
Neurochirurgie	Monsieur DECHAUME Jean-Pierre M.C.A.
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive	Monsieur BOUSQUET Gilles M.C.A.
Pédiatrie, Génétique Mé- dicale	Monsieur le Professeur FREYCON Fernand
	Monsieur LAURAS Benoit M.C.A.
Psychiatrie d'adultes .	Monsieur PELLET Jacques M.C.A.
Radiologie	Monsieur RUBET Alain M.C.A.
Thérapeutique, Réanima- tion médicale, Rééduca- tion Fonctionnelle, Hy- drologie	Monsieur QUENEAU Patrice M.C.A.
Ophtalmologie	Monsieur MAUGERY Jean M.C.A.

A MA FEMME

Avec tout mon Amour

A MES PARENTS

Avec toute mon affection et ma profonde reconnaissance

A MA SOEUR

A MES BEAUX PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR Jules TRAEGER

qui nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse

qu'il trouve ici l'expression de notre profonde
reconnaissance et de notre respectueuse admiration.

A Monsieur le Professeur P. ZECH

Nous re remercions de l'honneur qu'il nous
fait en acceptant de juger ce travail.

A Monsieur le Professeur A. BARIL

En témoignage de son excellent
enseignement.

A Monsieur le Professeur F. BERTHOUX

Dont nous avons appréciée la clarté et
la richesse de son enseignement. En remerciements
de son aide et de l'enthousiasme qu'il a su
nous communiquer envers ce travail.
Avec toute mon admiration et ma profonde
gratitude.

A Madame le Docteur S. COLON

nous la remercions pour la simplicité et la
gentillesse avec lesquelles elle nous a
accueilli dans son laboratoire tout en
s'efforçant de nous enseigner l'anatomo-
pathologie rénale. Nous lui devons
l'étude histologique de cette thèse.

NOUS SOMMES HEUREUX DE REMERCIER ICI TOUS CEUX
QUI NOUS ONT AIDE :

Monsieur le Professeur R. LAGRÈRE
qui nous a fourni un dossier médical précieux.

Le Laboratoire du Centre de Transfusion Sanguine :
Monsieur le Professeur C. BRIZARD et
Monsieur le Docteur J.C. LEPETIT

pour l'étude immunologique.

L'équipe du Laboratoire d'anatomopathologie
du service de Néphrologie de l'HOPITAL EDOUARD HERRIOT

Toute l'équipe du Laboratoire Physique et d'immunologie
pour la partie sérologique.

PLAN

I/ INTRODUCTION

II/ CONNAISSANCES ACTUELLES SUR LA MALADIE DE BERGER

A/ ASPECTS CLINIQUES DE LA MALADIE

1 - MODE DE DEBUT

2 - LES SIGNES DE LA MALADIE

a - Hématurie macroscopique

b - Protéinurie ou/et hématurie microscopique

3 - EVOLUTION

a - les signes urinaires

b - Retentissement sur la tension artérielle et sur les fonctions rénales

B/ ASPECTS SEROLOGIQUES DE LA MALADIE

1 - ETUDE DU SYSTEME COMPLEMENT

2 - ETUDE DES IMMUNOGLOBULINES

3 - RECHERCHE ETIOLOGIQUE

C/ ASPECTS HISTOLOGIQUES

1 - MICROSCOPIE OPTIQUE

2 - IMMUNOFLUORESCENCE

3 - MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

D/ ASPECTS EVOLUTIFS

1 - EVOLUTION NATURELLE DE LA MALADIE

2 - MESURES THERAPEUTIQUES CLASSIQUES :

a - prévention des infections

b - amygdalectomie

c - traitement médicamenteux classique

.../...

.../...

3 - TRAITEMENT AU STADE DE L'INSUFFISANCE RENALE
CHRONIQUE :

- a - prise en dialyse
- b - transplantation rénale

III/ PRESENTATION DETAILLEE DE DEUX OBSERVATIONS
FAMILIALES

A - MATERIEL ET METHODE

- 1 - ETUDE DU SYSTEME COMPLEMENT
- 2 - ETUDE DES IMMUNOGLOBULINES
- 3 - ETUDE DU GROUPE TISSULAIRE HL-A HLA
- 4 - ETUDE ANATOMOPATHOLOGIE RENALE

B/LES MALADES

- 1 - PATIENT 1
- 2 - PATIENT 2
- 3 - ENQUETE GENETIQUE

C/ DISCUSSION ET DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DE NOS
OBSERVATIONS

- 1 - EVOLUTION RAPIDE VERS L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE
- 2 - RELATIONS AVEC LE PURPURA RHUMATOÏDE
- 3 - CARACTERE FAMILIAL
- 4 - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

- a - Syndrome d'Alport
- b - Déficit héréditaire en C2 associé à une glomérulonéphrite.

D/ CONCLUSION

IV/ HYPOTHESES PATHOGENIQUES CLASSIQUES

.../...

.../...

A - MALADIE SYSTEMIQUE ET ROLE DES IgA

1 - MALADIE SYSTEMIQUE

2 - ROLE DES IgA SERIQUES

B - L'HYPOTHESE PHYSICO-CHIMIQUE

C - L'HYPOTHESE IMMUNOLOGIQUE OU MALADIE A COMPLEXES ANTIGENES-ANTICORPS

1 - MODELES EXPERIMENTAUX ET MECANISMES PATHOGENIQUES

DES GLOMERULONEPHRITES PAR COMPLEXES IMMUNS CIRCULANTS

a - la maladie serique aigue

b - la maladie serique chronique

c - glomerulonephrite aigue immune mesangiale

2 - APPLICATIONS A LA GLOMERULONEPHRITE INTERCAPILLAIRE

a DEPOTS D'IgA

a - IgA = anticorps anti-rein

b - IgA = anticorps dirigé contre l'antigène
fixé dans le rein

c - complexes antigenes - anticorps circulants
contenant IgA

d - conclusion

V/ NOUVELLE HYPOTHESE PATHOGENIQUE

A - NATURE DE LA REPONSE IMMUNITAIRE

1 - LA REPONSE HUMORALE NORMALE

2 - ANOMALIE DE LA REPONSE HUMORALE DANS LA MALADIE DE BERGER

B - CONTROLE GENETIQUE DE LA REPONSE IMMUNE :

RELATIONS ENTRE HLA - B 35 ET GENE DE LA REPONSE
IMMUNE

1 - LE SYSTEME HLA

2 - LE COMPLEXE HL-A ET LES MALADIES RENALES

3 - CONTROLE GENETIQUE DE LA REPONSE IMMUNE DANS LA MALADIE
DE BERGER

.../...

.../...

VI/ CONCLUSION

VII/ BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Les glomérulopathies constituent une part importante de la pathologie rénale tant par leur fréquence que la diversité de leurs expressions anatomiques, cliniques, sérologiques, évolutives et pathogéniques.

L'Etude des glomerulonéphrites expérimentales chez l'animal d'une part et les progrès réalisés par la pratique de la Ponction Biopsie rénale, avec étude histologique en microscopie optique, en immunofluorescence et en microscopie électronique d'autre part, ont permis de démembrer les diverses formes histologiques des glomérulonéphrites et d'en dégager les divers mécanismes immunologiques.

Parmi le groupe des glomérulonéphrites chroniques dites "primitives" BERGER a isolé en 1969 une entité anatomoclinique appelée : *glomérulonéphrite intercapillaire à dépôts d'IgA ou glomérulonéphrite mésangiale à dépôts d'IgA ou maladie de BERGER*. Cette glomérulonéphrite est définie morphologiquement par la présence dans le mésangium de tous les glomérules de dépôts d'IgA de taille et de forme variable, fréquemment associés à des dépôts d'IgG, parfois d'IgM et de fibrinogène.

Cette néphropathie atteint surtout l'adulte jeune, elle se caractérise sur le plan clinique par des hématuries macroscopiques récidivantes, le plus souvent intra-infectieuses. Elle recoupe l'ancien cadre clinique de la glomérulonéphrite hématurique à répétition. Son évolution est souvent bénigne pendant de longues années avec cependant à long terme l'installation d'une insuffisance rénale chronique et d'une hypertension artérielle.

La fréquence actuelle de la maladie de BERGER la place au premier rang des glomérulonéphrites chroniques

.../...

en France (20, 21).

Le but de notre étude est d'apporter, par la présentation de deux observations familiales, une nouvelle hypothèse pathogénique à cette maladie rénale.

CONNAISSANCES ACTUELLES SUR LA MALADIE DE BERGER

La glomérulonéphrite intercapillaire à dépôts d'I-A est caractérisée par une nette prédominance masculine et sa survenue surtout chez l'adulte jeune. Elle est la plus fréquente des glomérulonéphrites chroniques "primitive" et malgré l'existence d'antécédents familiaux connus dans différentes séries d'études, aucun caractère héréditaire n'a pu être mis en évidence.

A - ASPECTS CLINIQUES DE LA MALADIE

1) MODE DE DEBUT

(cf. tableau 1)

Le début de cette maladie se fait essentiellement de deux façons :

- début aigu, dans la moitié des cas, avec apparition d'une hématurie macroscopique.
- découverte d'examen systématique au cours de la médecine scolaire préventive, ou du travail. Les signes de découverte sont le plus souvent une protéinurie et / ou une hématurie microscopique isolée, plus rarement une hypertension artérielle.

THE HISTORY OF THE CITY OF BOSTON, FROM THE FIRST SETTLEMENT TO THE PRESENT TIME.

IN TWO VOLUMES. BY SAMUEL JOHNSON, ESQ. OF BOSTON. VOL. I. THE FIRST SETTLEMENT TO THE YEAR 1700. BOSTON: PRINTED BY S. KNEELAND, 1786.

THE HISTORY OF THE CITY OF BOSTON, FROM THE FIRST SETTLEMENT TO THE PRESENT TIME. IN TWO VOLUMES. BY SAMUEL JOHNSON, ESQ. OF BOSTON. VOL. II. THE YEAR 1700 TO THE PRESENT TIME. BOSTON: PRINTED BY S. KNEELAND, 1786.

THE HISTORY OF THE CITY OF BOSTON, FROM THE FIRST SETTLEMENT TO THE PRESENT TIME. IN TWO VOLUMES. BY SAMUEL JOHNSON, ESQ. OF BOSTON. VOL. I. THE FIRST SETTLEMENT TO THE YEAR 1700. BOSTON: PRINTED BY S. KNEELAND, 1786.

.../...

CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

:	:	HEMATURIE	:	PROTEINURIE AVEC OU	:
:	:	MACROSCOPIQUE	:	SANS HEMATURIE	:
:	:	:	:	:	:
:	JANIN	:	:	:	:
:	105 cas (80)	:	55 %	:	80 %
:	:	:	:	:	:
:	DEWERRA	:	:	:	:
:	96 cas (47)	:	37,5 %	:	62,5 %
:	:	:	:	:	:
:	DRUET	:	:	:	:
:	52 cas (51)	:	7,7 %	:	92,2 %
:	:	:	:	:	:
:	SISSONS	:	:	:	:
:	25 cas (114)	:	60 %	:	36 %
:	:	:	:	:	:
:	ZIMMERMAN	:	:	:	:
:	18 cas (129)	:	50 %	:	16,7 %
:	:	:	:	:	:

TABLEAU I

Deux modes de début révèlent fréquemment la maladie de BERGER :

- début aigu par hématurie macroscopique dans 42 % des cas,
- découverte d'examen systématique : protéinurie avec ou sans hématurie dans 57 % des cas.

.../...

.../...

2 - LES SIGNES DE LA MALADIE : (Tableau II)

Ils sont essentiellement urinaires.

2 - a - L'HEMATURIE MACROSCOPIQUE

Elle se caractérise par :

- sa grande fréquence d'apparition chez plus de la moitié des malades (21, 47, 80, 114, 129)
- ses récurrences, de nombre très variable ainsi que l'intervalle entre deux poussées hématuriques (plusieurs par an ou de nombreuses années après). Entre les poussées, le malade est totalement asymptomatique ou porteur d'une hématurie microscopique avec ou sans protéinurie.
- ses facteurs déclenchants représentés le plus fréquemment par un épisode infectieux O.R.L., le plus souvent fébrile : angine, rhinopharyngite, état grippal, refroidissement, amygdalectomie Parfois une hypertermie isolée, une gastroentérite, un traumatisme chirurgical précédant l'hématurie.
- son apparition au cours de l'épisode infectieux fébrile. Il n'y a pas d'intervalle libre véritable. Le délai varie de quelques jours au maximum. Ce déclenchement est dit intra-infectieux.
- sa durée qui est brève (quelques jours habituellement) et sa régression rapide dès la fin de l'épisode infectieux.

Les symptômes associés à l'hématurie sont très divers, outre une protéinurie modérée et inconstante, sont fréquemment rencontrés : asthénie, douleurs abdominales ou

.../...

SYMPTOMATOLOGIE	(21)	(80)	(47)	(105)	(51)	(114)	(129)	(92)	
BERGER		JANIN	DE WEKRA	MOREL	DRUET	SISSONS	ZIMMERMAN	LOWANCE	TOTAL
140 cas	105 cas	96 cas	88 cas	52 cas	25 cas	18 cas	21 cas	535	
HEMATURIE	140	95	89	83	49	24	18	11	509 95 %
macroscopie	70	58	44		14	15	9	4	214/447 "
									48 %
recidivante	45	29	28	25		12		1	140/465 = 30 %
urique	25	24	16			3		3	71/377 = 19 %
PROTEINURIE		92	92		51			11	246/271 = 90 %
isolée		5	7	5	2	8	3		30/384 = 8 %
hématurie microscopique	68	24	45	48	36			7	228/492 = 46 %
synchr. Néphrotique	2	9	4	1	3	1	1	1	22/535 = 4 %
H. T. A	4/43	12	11		17	4	5	1	54/350 = 15 %
INSUFFISANCE RENALE	28	7	9	rare	10	2		2	58/429 = 13 %
DIALYSE			2		1			1	4/132 = 3 %
TRANSPLANTATION	14	6			1			1	22/281 = 8 %
RECIDIVE APRES GREFFE	9	2							11/245 = 4 %
REMISSIONS		6	22						28/201 = 14 %

.../...

lombaires, diarrhée, arthralgie, brulures mictionnelles, pollakiurie. Il n'y a, en principe, pas d'oedème des membres inférieurs, pas de poussée hypertensive et pas d'insuffisance rénale. Ces derniers éléments permettent la discussion avec la glomérulonéphrite aigüe post infectieuse classique.

2 - b - PROTEINURIE ou/et HEMATURIE MICROSCOPIQUE

Dans l'autre moitié des cas, la découverte systématique d'une protéinurie ou/et d'une hématurie microscopique alors recherchée, constitue le premier mode d'expression de la maladie. La protéinurie est généralement inférieur à 2 g/24 heures, souvent intermittente et son étude qualitative par immunoélectrophorèse met le plus souvent en évidence un tracé glomérulaire moyennement sélectif.

L'existence d'un syndrome néphrotique avec protéinurie supérieure à 3g/24 heures, protidémie inférieure à 60 g/litre et albuminémie inférieure à 30 g/litre est rare (2, 47, 80, 105), mais de pronostic péjoratif annonçant bien souvent l'installation ultérieure d'une insuffisance rénale chronique.

Parfois il s'agit d'une hématurie microscopique modérée, isolée, permanente et cela surtout chez l'enfant, qui constitue le mode de découverte.

3 - EVOLUTION

3 - a - LES SIGNES URINAIRES

La maladie de BERGER se distingue, de la plupart des néphropathies glomérulaires chroniques, par l'intermittence du syndrome urinaire ; ce dernier peut :

- soit totalement disparaître et cela surtout chez l'enfant

.../...

.../...

- soit persister avec hématurie microscopique associée ou non à une protéinurie modérée, permanente ou intermittente.
- soit enfin subir des exacerbations marquées le plus souvent par une hématurie macroscopique survenant dans un contexte fébrile infectieux.

Cette évolution du syndrome urinaire peut être considérée comme un élément d'orientation diagnostique de la maladie (47)

3 - b - RETENTISSEMENT SUR LA TENSION ARTERIELLE ET SUR LES FONCTIONS RENALES

Au moment de la découverte de la maladie, les chiffres tensionnels et les fonctions rénales (urée sanguine - clairance de la créatinine - pouvoir de concentration) sont normaux dans la majorité des cas.

Mais bien que d'évolution bénigne et très lente (18) la maladie de BERGER peut cependant, après de nombreuses années d'évolution, se compliquer d'hypertension artérielle et d'insuffisance rénale. Les différentes statistiques actuellement publiées ne permettent pas de retenir des critères cliniques ou biologiques suffisants pour prévoir une évolution défavorable (21, 47). Tout au plus peut-on dire que cette évolution est plus favorable chez l'enfant (24, 113) que chez l'adulte, notion d'ailleurs classique pour les autres glomérulonephrites.

Les divers examens paracliniques habituellement effectués : urographie intraveineuse, audiogramme.... sont normaux et sont utilisés seulement à visée diagnostique différentielle.

.../...

.../...

B - ASPECTS SEROLOGIQUES DE LA MALADIE

En matière de néphropathie glomérulaire, un bilan sérologique, comportant au minimum une étude du système complément, des immunoglobulines et une recherche étiologique, doit être entrepris pour une meilleure compréhension pathogénique de l'affection en cause.

1 - ETUDE DU SYSTEME COMPLEMENT

Pour la plupart des auteurs, le complément hémolytique total (CH50) et la fraction C3 (ou B1c) sont trouvés normaux (21, 45, 47, 51, 61, 92, 94). Il n'y a donc pas d'hypo-complémentémie. Toutefois en période d'hématurie macroscopique, un abaissement discret (104, 105, 112, 114) est rarement noté. Par contre l'élévation du Clq et la diminution du facteur B seraient un élément plus défavorable (80). Ceci n'est pas notre expérience, mais l'abaissement de B est classique dans le syndrome néphrotique, qui lui a valeur pronostique péjorative.

2 - ETUDE DES IMMUNOGLOBULINES (Ig)

Des études récentes ont mis l'accent sur l'existence d'une augmentation du taux des IgA sériques (au-delà de $m + 2$ DS) dans environ la moitié des cas de glomérulonéphrite intercapillaire à dépôts mésangiaux d'IgA (20, 86, 112). Toutefois il existe une augmentation significative de la moyenne du taux des IgA sériques dans ce groupe de malades et par rapport aux sujets normaux (37). Cette élévation n'est pas retrouvée dans les autres groupes de glomérulopathies primitives et constitue donc un signe spécifique. Mais à l'échelon d'un individu, un taux normal d'IgA n'est pas un argument contre le diagnostic, et seule son élévation a une valeur positive. Les dosages des autres immunoglobulines (IgG, IgM...) ne s'écartent pas significativement de la normale. La nature, l'origine et la cause de l'augmentation des IgA sériques sont actuellement l'objet de nombreuses

.../...

.../...

hypothèses que nous exposerons dans la quatrième partie de cette étude.

3 - RECHERCHE ETIOLOGIQUE

Le fait caractéristique, que la maladie de BERGER survienne souvent dans un contexte infectieux, a fait rechercher l'existence d'antigènes infectieux responsables et d'origine bactérienne, virale, parasitaire ou autre. Cette recherche étiologique est très limitée et se fait par la recherche d'anticorps sériques spécifiques : anticorps antistreptococciques, antipneumococciques, antistaphylococciques et sérologies virales.

Les résultats obtenus sont habituellement négatifs et en aucun cas les antigènes ne sont spécifiques. Ceci suggère plutôt une anomalie de la réponse immune (80).

C - ASPECTS HISTOLOGIQUES

(NB : Un addendum est présenté en fin de thèse, rappelant la constitution histologique du glomérule et la terminologie couramment utilisée)

Décrite par BERGER (1969) sous le nom de glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA (d'après les données de l'immunofluorescence, cette néphropathie glomérulaire est définie morphologiquement par la présence dans le mésangium de tous les glomérules de dépôts de taille et de forme variables, électriquement denses, fixant le sérum anti IgA de façon soit exclusive, soit prédominante avec IgG et plus rarement IgM, fibrinogène ; ces dépôts contiennent presque toujours du C3 mais jamais de C1q et de C4.

1 - MICROSCOPIE OPTIQUE

Les lésions observées en microscopie optique sont

.../...

.../...

mésangiales. Elles comportent une augmentation de la matrice mésangiale, une prolifération fréquente des cellules mésangiales et des dépôts mésangiaux fibrinoïdes.

Les lésions sont groupées de façon inégale et revêtent des aspects et des intensités variables conférant aux glomérules une morphologie particulière entraînant parfois une classification anatomopathologique différente.

1 - a - L'HYPERTROPHIE MESANGIALE

L'épaississement de la substance membranoïde est pratiquement constante, mais bien que généralement diffuse peut être aussi focale. En l'absence de prolifération cellulaire, cette lésion amène à classer la biopsie dans le cadre des lésions glomérulaires minimales.

1 - c - LA PROLIFERATION DES CELLULES MESANGIALES

Elle est fréquente mais le plus souvent segmentaire, limitée à quelques espaces intercapillaires, et focale ne touchant que quelques glomérules (= glomérulonéphrite segmentaire et focale). A cette anomalie s'associent souvent des foyers de sclérose segmentaire et focale (47, 94, 105) et fréquemment des synéchies capsulo-floculaires (47, 105).

1 - C - LES DEPOTS MESANGIAUX

La présence de dépôts fibrinoïdes intercapillaires est très fréquente. Ils sont colorés en rouge sombre ou en vert sombre par le trichrome de MASSON, en pourpre par le P.A.S. (Periodic Acid Schiff) et en bistre par la réticuline. Très volumineux dans 10 % des cas (16), ils sont en général peu nombreux et de petite taille

.../...

.../...

nécessitant un examen très attentatif de chaque glomérule à fort grossissement sur colorations trichromiques et argentiques. Parfois ces dépôts sont invisibles en microscopie optique et n'apparaissent en immunofluorescence que sous forme de filaments. En dehors de ces dépôts fibrinoïdes intercapillaires permettant pratiquement d'affirmer le diagnostic histologique, on peut rencontrer des dépôts sous membraneux arciformes et assez fins sans continuité avec les précédents.

1 - d - AUTRES LÉSIONS VISIBLES EN MICROSCOPIE
OPTIQUE

Des lésions focales peuvent toucher tous les éléments du glomérule et en particulier les cellules épithéliales qui parfois sont simplement hypertrophiées mais peuvent également constituer des croissants épithéliaux (47).

Les lésions tubulaires rencontrées sont habituellement discrètes et focales.

L'atteinte interstitielle se manifeste par une sclérose modérée parfois sévère (47, 51).

Les atteintes vasculaires concernant essentiellement les artérioles (artériole afférente principalement) qui sont le siège d'une sclérose intimale et de dépôts hyalins et fibrinoïdes sous-endothéliaux.

2 - IMMUNOFLUORESCENCE
(cf tableau III)

Les dépôts d'IgA sont constants et répartis de façon diffuse dans tous les glomérules (s'opposant ainsi au caractère focal des lésions visibles en microscopie optique) selon une topographie uniquement mésangiale. Parfois exclusifs, ils sont presque

.../...

TABLEAU III

DONNEES DE L'IMMUNOFLUORESCENCE

	:IgA	:IgG	:IgM	: C3	: C4	: Clq	: Fibrinogène:
JANIN (105 cas) (80)	: 100%	: 23%	: 36%	: 64%	:	: 8 %	:
DE WERRA (96 cas) (47)	: 100%	: 92%	: 3%	: 87%	:	:	: 18 %
BERGER (94 cas) (21)	: 100%	: 100%	: 0%	: 100 %	:	:	: Rare
MOREL MARIGER (88 cas) (105)	: 100%	: 100%	: 0%	: 100 %	:	:	: 30 %
DRUET (52 cas) (51)	: 100%	: 10%	: 17%	: 80%	:	:	: 14 %
CORDONNIER (38 cas) (36)	: 100%	: 100%	: ?	: 100%	:	:	:
LEVY (36 cas) (91)	: 100%	: 100%	: 0	: 100%	:	:	: Rare
SISSONS (25 cas) (114)	: 100%	: 68%	: 40%	: 100%	:	: 0	: 76 %
BOUVIER (25 cas) (24)	: 100%	: 80%	: 24%	: 96%	:	:	: 57 %
MAC COY (20 cas) (94)	: 100%	: 70%	: 65%	: 85%	: 0	: 0	: 50 %
ZIMMERMAN (15 cas) (129)	: 100%	: 83%	: 66%	: 100%	: 27%	:	: 61 %
LOWANCE (15 cas) (92)	: 100%	: 80%	: 66%	: 86%	:	:	: 66 %
DAVIES (6 cas) (44)	: 100%	: 33%	: 83%	: 83%	:	:	: 50 %

.../...

.../...

toujours prédominant associés alors à dépôts d'IgG et plus rarement d'IgM, IgD, IgE. La présence de C3 est très fréquente et de topographie identique aux dépôts d'IgA de même que pour le fibrinogène quantitativement plus discret.

L'aspect de ces dépôts est variable, ils sont le plus souvent arrondis, saillants (correspondant à l'aspect des dépôts fibrinoïdes visibles en microscopie optique), volumineux "en mottes" infiltrant le mésangium ou alors fins disposés le long des tiges mésangiales, IgG, C3 et fibrinogène ont parfois une extension sous-membraneuse (80). De l'IgA est quelque fois notée dans les parois des vaisseaux.

3 - MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

- Moins souvent utilisée, elle confirme la présence de dépôts mésangiaux, denses aux électrons, finement granuleux, non argyrophiles, situés entre la membrane basale et les cellules mésangiales. D'abondance variable, ils sont le plus souvent petits, repoussant la membrane basale, mais parfois massifs en mottes, gonflant les axes intercapillaires. Ces dépôts sont parfois retrouvés au niveau des anses capillaires en position inter-membrano-endothéliale, voire en position endomembraneuse (44, 94) ou même extramembraneuse (= Humps) (51).

Les membranes basales sont habituellement normales et les altérations observées, en dehors des dépôts, sont des lésions segmentaires avec collapsus d'une ou plusieurs anses (89), ou l'oblitération de certaines lumières capillaires par des amas de plaquettes et de fibrine (89, 91) jouant alors probablement un rôle dans la pathogénie des lésions focales (21, 51).

.../...

.... / ...

D - ASPECTS EVOLUTIFS

1 - EVOLUTION NATURELLE DE LA MALADIE

Considérée comme une néphropathie apparemment bénigne, la maladie de BERGER est ordinairement d'évolutivité très lente. La durée d'évolution à partir du premier symptôme est longue bien que parfois méconnue du fait de la latence de découverte des symptômes uniquement biologiques.

La courbe actuarielle (figure 1) établie pour l'insuffisance rénale montre que 50 % des sujets atteints dégradent leur fonction rénale (FG 5ml/minute) en 20 ans d'évolution. Néanmoins, certaines formes évoluent rapidement vers l'insuffisance rénale chronique terminale sans qu'aucun critère clinique initial ne soit un bon indicateur : toutefois l'existence d'un syndrome néphrotique, d'ailleurs exceptionnel (4 % : tableau II) permet de suspecter une telle évolution.

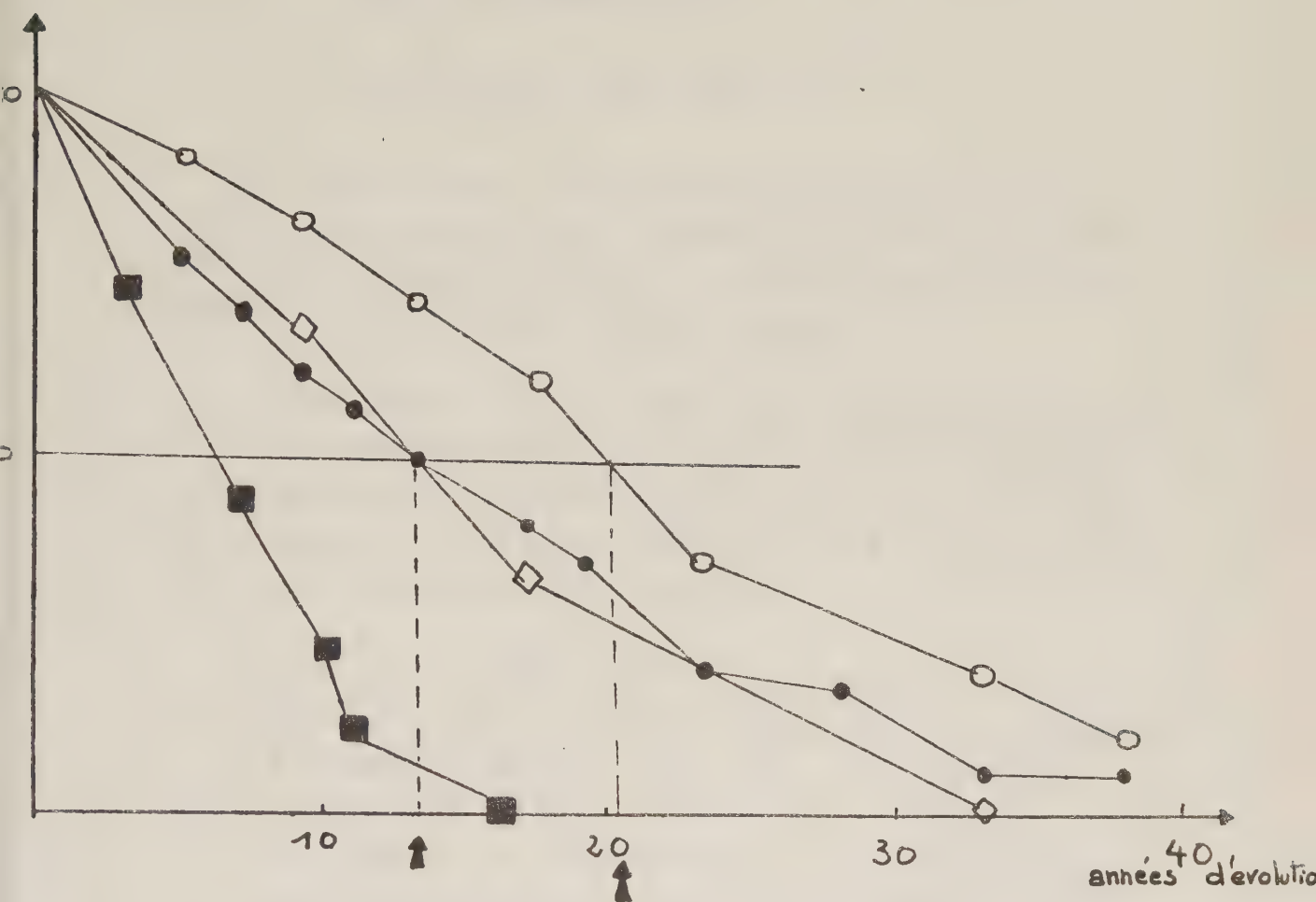
On relève dans la littérature (tableau II) 13 % d'évolution vers l'insuffisance rénale et 15 % d'évolution vers l'hypertension artérielle. (ces deux évolutions péjoratives n'allant pas toujours de pair).

L'augmentation du taux des IgA sériques, quand elle existe, est habituellement constante et ne reflète pas l'évolution de la maladie. De même l'abondance des dépôts notés en immunofluorescence n'a pas de valeur pronostique.

En revanche l'existence de lésions segmentaires et focales à de nombreux glomérules, en microscopie optique, semblent indiquer une telle évolution défavorable.

... / ...

COURBE ACTUARIELLE POUR L'INSUFFISANCE RENALE IN THESE JANIN (LYON 1975)



- — ○ Pourcentages de patients atteints de MB avec $FG < 5$ ml/min
- — ● Pourcentages de patients atteints de MB avec $FG \leq 80$ ml/min
- ◇ — ◇ Pourcentages de patients atteints de PR avec $FG < 5$ ml/min
- — ■ Pourcentages de patients atteints de GNMP avec créatinine sérique > 15 ml/l ($FG \leq 80$ ml/min)

MB = Maladie de Berger

PR = Purpura rhumatoïde

GNMP = Glomerulonephrite membrano-Proliférative

Figure - (1)

.../...

2 - LES MESURES THERAPEUTIQUES CLASSIQUES

L'absence d'essais thérapeutiques dûment contrôlés et le petit nombre de sujets traités parmi les cas rapportés dans la littérature permettent difficilement d'apprécier l'efficacité des moyens thérapeutiques utilisés.

2 - a - PREVENTION DES INFECTIONS

Le déclenchement intra-infectieux de la glomérulonéphrite intercapillaire à dépôts d'IgA a fait utiliser une antibiothérapie préventive pour éviter de nouvelles apparitions d'hématuries macroscopiques.

- Pour JANIN (80) : l'hématurie paraît favorablement influencée par la Pénicilline : sur 42 sujets traités 30 % d'amélioration et 7 % d'aggravation contre 12 % d'amélioration et 15 % d'aggravation chez les sujets non traités.
- Pour Mme BOUVIER (24) : Chez 6 enfants traités pendant plusieurs mois par Extencilline, survenue d'hématurie macroscopique chez 2 d'entre eux.
- Pour GUERY (67) et DEWERRA (47) : la prévention des infections O.R.L. par des antibiotiques se révèle inefficace sur les exacerbations éventuelles du syndrome urinaire.

2 - b - L'AMYGDALECTOMIE

Les angines constituent un des facteurs déclenchants fréquents de la maladie :

- Pour JANIN (80) : sur 22 malades amygdalectomisés on relève, en ce qui concerne l'hématurie, 31 % d'amélioration et 6 % d'aggravation contre 24 % d'amélioration et 9 % d'aggravation chez les sujets non traités.

.../...

- Pour les autres auteurs (47, 67), l'éradication des foyers infectieux n'a pas d'effet favorable sur la survenue des hématuries macroscopiques.

2 -c - TRAITEMENT MEDICAMENTEUX CLASSIQUE

Les différents moyens thérapeutiques utilisés : anti-inflammatoires (Indomethacine), Corticoïdes et immuno-suppresseurs (dans les formes cliniquement préoccupantes et à lésions histologiques importantes), ne changent en rien l'évolution de la maladie.

- Pour JANIN (80), la protéinurie semble améliorée par l'Indomethacine : sur 21 sujets traités 25 % d'amélioration et 15 % d'aggravation contre 13 % d'amélioration et 14 % d'aggravation chez les sujets non traités.

De même la fonction rénale paraît améliorée par le Dipyridamol = sur 11 cas traités : 9 % d'aggravation et 92 % de stabilisation contre 25 % d'aggravations et 75 % de stabilisations chez les non traités.

3 - TRAITEMENT AU STADE DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE TERMINALE

Sur l'ensemble des statistiques rapportées, soit 429 cas, 13 % des sujets atteints de glomérulonéphrite intercapillaire à dépôts mésangiaux d'IgA évoluent vers l'insuffisance rénale terminale (tableau II).

3 - a - LA PRISE EN DIALYSE

L'insuffisance rénale chronique, quand elle survient, est en général tardive ; des exceptions ont été

.../...

.../...

cependant rapportées :

- 2 patients ont évolué vers l'I.R.C. terminale en 1 an et 3 ans pour BERGER,

- 5 patients sont arrivés à ce stade en moins de 5 ans pour DEWERRA.

- Chez 2 sujets, la fonction rénale s'est dégradée en 1 et 2 ans pour JANIN.

Seulement 3 % des sujets atteints de maladie de BERGER ont nécessité un traitement de suppléance par hémodialyse (tableau II) ; les autres malades arrivés au stade terminal de leur insuffisance rénale chronique ayant été traités par transplantation rénale.

3 - b - la TRANSPLANTATION RENALE

Une vingtaine de malades, soit 8 % seulement (tableau II) ont été traités par transplantation rénale. Plusieurs récurrences de maladie de BERGER (c'est-à-dire reproduction sur le greffon transplanté, histologiquement normal antérieurement, de lésions glomérulaires identiques à celles observées initialement chez le receveur) ont été observées après transplantation (20, 80) : soit 50 % environ de récurrences après greffe. La récurrence survient entre deux mois et quatre ans et se manifeste sous forme d'hématurie macroscopique ou microscopique associée ou non à une protéinurie intermittente ou permanente (malades binéphrectomisés). Les biopsies de greffon montrent la réapparition constante de dépôts mésangiaux d'IgA, l'importance de ces derniers augmentent sur les biopsies itératives. Cependant la maladie conserve le même potentiel évolutif, sans exagération, sur le rein greffé que sur les propres

.../...

.../...

reins du malade, ce qui laisse espérer, malgré une altération fonctionnelle du greffon, une survie appréciable de ce dernier.

PRESENTATION DETAILLEE DE DEUX OBSERVATIONS FAMILIALES

A - MATERIEL ET METHODE

1 - ETUDE DU SYSTEME COMPLEMENT

Nous avons dosé dans le sérum de nos deux patients le complément total (CH50), les fractions C3 (B1C, B1A), C3 natif (B1c), C4, C5, C1q, C2, B et l'activité C3NeF.

Le complément total (CH50) est dosé par une micro-méthode d'hémolyse 50 % ; le résultat est exprimé en pourcentage du CH50 d'un pool de sérums humains normaux conservé à - 70° C. La valeur du CH50 de ce pool est de 365 u 50 % ml de sérum. Les fractions C3, C4, C5, C1q et facteur B du système properdine (B) sont dosées par la méthode d'immunodiffusion radiale selon la technique de MANCINI. Le C3 Natif est dosé de façon identique mais en utilisant un sérum anti C3 spécifique du déterminant natif. L'activité C3 NeF (facteur néphritique) correspond au pourcentage de conversion du C3 Natif en milieu Mg E.G.T.A. (éthylène glycol) tétra acétique acide¹ après incubation de 30 ' à 37° C du sérum à tester et d'un sérum humain normal frais (source de C3).

Les valeurs normales obtenues dans notre laboratoire sont les suivantes :

CH 50	:	610 ⁺ 73	:	50 % ml de sérum
C3	:	68 - 132	:	"
C4	:	52 - 148	:	"
C1q	:	74 - 126	:	"
C5	:		:	
C 1 s INA	:	49 - 151	:	% de la normale
B	:		:	
C3 Natif	:		:	
C2	:	:20 % de C3 conversion		
C3 Nef	:			

.../...

le liquide de Bouin pour l'étude en microscopie optique, l'autre plongée dans l'azote liquide pour l'étude en immunofluorescence. Dans chaque partie il convient d'inclure la région corticale (glomérule) des fragments.

4 - a - MICROSCOPIE OPTIQUE

Les colorations à l'Hématoxyline Phloxine Safran (H.P.S.), au Périodic Acid Schiff (P.A.S.), au Trichrome de MASSON et une Réticuline ont été pratiquées systématiquement.

4 - b - IMMUNOFLUORESCENCE

L'examen a été pratiqué selon la technique d'immunofluorescence directe utilisant les antisérums spécifiques marqués par l'isothiocyanate de fluorescéine :

- Sérums anti Ig (anti IgA, IgG, IgM, IgD, IgE)
- Sérum anti fibrinogène
- Sérums anti complément (anti C3, C4, Clq, B).

5 - PATIENTS

Les données cliniques et histologiques du premier patient nous ont été fournies par Monsieur le Professeur LAGRUE G. (C.H.U. Henri MONDOR. 94010 - CRETEIL).

L'étude histologique du deuxième patient a été réalisée par Madame le Docteur Simone COLON (Laboratoire d'anatomie pathologie rénale - Clinique de NEPHROLOGIE - Mr le Professeur J. TRAEGER - Hopital Edouard Herriot - LYON).

.../...

.../...

TABEAU IV

DONNEES HISTOLOGIQUES DE NOS DEUX OBSERVATIONS

MICROSCOPIE OPTIQUE		PATIENT 1	PATIENT 2
a/ <u>GLOMERULES</u>		(10)	(14)
- Epaississement du mésangium		1 +	2 +
- Prolifération cellulaire mésangiale		1 +	2 +
- Dépôts fibrinoïdes mésangiaux		1 +	3 +
- Lésions segmentaires extra capillaires		2 +	1 +
- Synéchie floculo-capsulaire		1 +	1 +
- Hyalinose		1 (glomérule)	1
- Fibrose segmentaire		(0)	1
b/ <u>TUBES RENAUX</u>			
- Pycnose nucléaire		1 +	2 +
- Desquamation cellulaire		1 +	1 +
c/ <u>TISSU INTERSTITIEL</u>			
- Fibrose interstitielle			
d/ <u>VAISSEAUX</u>			
- Dépôts sous endothéliaux		0	2 +
- Prolifération endothéliale (endothélite)		0	2 +
<u>IMMUNOFLUORESCENCE</u>			
(Dépôts glomérulaires)	IgG	0	0
	IgA	2 +	2 +
	IgM	0	+
	IgD	-	0
	IgE	0	0
	Fibrinogène	2 +	0
	C3	0	2 +
	Clq	-	0

.../...

.../...

B - LES MALADES

Données cliniques, histologiques, sérologiques, évolutives.

1 - PATIENT 1

Christian P..... est né en 1954. A 12 ans il présente une hématurie macroscopique post-angineuse à la suite de laquelle, il garde une protéinurie et une hématurie microscopique persistante. A 17 ans, la protéinurie est importante aux alentours de 2g/24 h, sélective, avec hématurie microscopique. Une première hospitalisation montre alors l'absence de syndrome néphrotique, une tension artérielle normale, mais une fonction rénale déjà perturbée (clairance de la créatinine = 50 ml/mn/1,73 m² S, Créatininémie = 13 mg/l). Une ponction biopsie rénale est effectuée et montre (tableau IV) :

- en microscopie optique : 10 glomérules présentant une substance mésangiale épaissie (1+) contenant quelques petits dépôts fibrinoïdes rouges au trichrome de Masson, (1+), une prolifération cellulaire mésangiale modérée (1+), et une importante prolifération épithéliale (2+), en forme de croissant présente dans 6 glomérules (et prolifération épithéliale en ceinture dans 1 glomérule (cf/ photo N° 1). Des travées de sclérose (1+), oedème et dépôts hyalins sont notés dans le tissu interstitiel, de même que l'existence de lésions tubulaires : - atrophie (1+), pycnose des noyaux (1+). Les vaisseaux sont normaux.

- en immunofluorescence : le sérum anti IgA se fixe sur tous les glomérules (2+) suivant une topographie mésangiale de façon significative, il n'existe pas de fixation des sérums anti IgG, IgM, IgE, anti C3, anti-albumine. Le sérum antifibrinogène se fixe sur tous les glomérules mais de façon diffuse (2+) ainsi que sur

.../...

TABLEAU V : DONNEES SEROLOGIQUES

	PATIENT 1	PATIENT 2	VALEURS NORMALES
C H 50 (u/ml)	490	680/680	610 + 73 -
C3 (u/ml)	70	74/100	68 - 132
C4 (u/ml)	94	114/110	52 - 148
C1q (u/ml)	104	107	74 - 126
C5 (% de la normale)	120	102	)
C1 SINA (% normale)	91	135	) (49 - 151)
B (% normale)	54	106/99	)
C3 natif (% de C3 conversion)	81	100	)
C2	62	100	) 20 % du C3
C3 NeF	23	8	) conversion
IgA (mg/100 ml)	176	474	(90 - 450)
IgG	1.260	970	(700 - 1900)
IgM	196	186	(45 - 190)
ACAN	négatif	négatif	
HL - A	A 10 1 32	A 10 A 32	
	B 35 B 13	B 35 B 13	

.../...

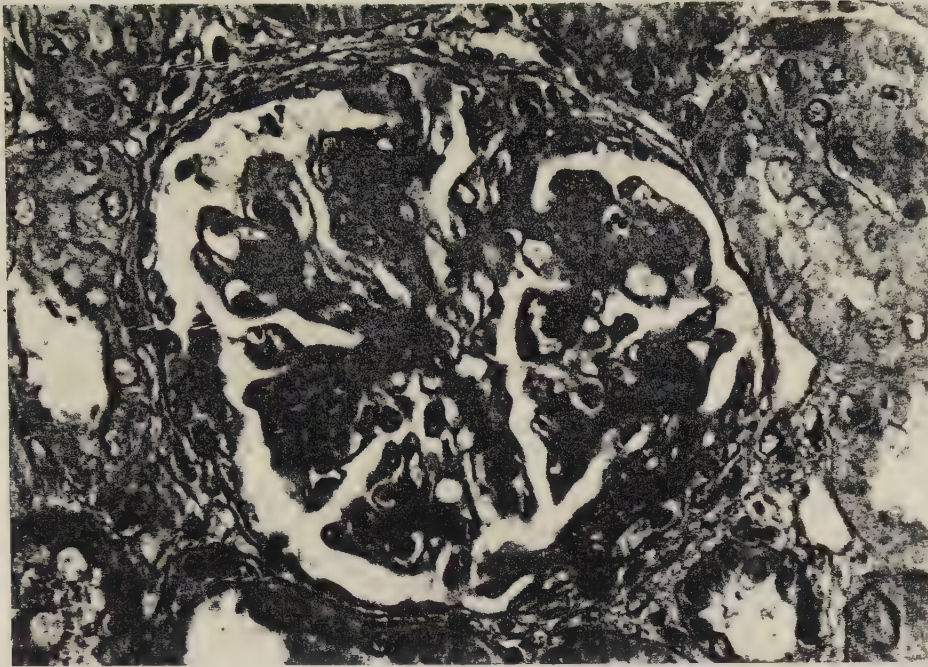


PHOTO n° I
Glomérule avec
épaississement
du mésangium et
prolifération
cellulaire mésangiale
(micro. opt. X 400)

PATIENT 1 .



PHOTO n° I bis
Glomérule avec
déposés mésangiaux
fibrinoïdes (flèches
(micro. opt. immersion
X 1000 - réticuline)

.../...

l'épithélium de quelques tubes (1+) et sous forme de traces dans l'interstitium. Tous ces éléments faisant porter le diagnostic de glomérulonéphrite intercapillaire à dépôts mésangiaux d'IgA avec importante participation extracapillaire.

A cette période, le complément est normal, mais les immunoglobulines ne sont pas dosées.

Un traitement à la Calciparine puis aux anti-inflammatoires (Indométhacine) est instauré. Progressivement la fonction rénale se dégrade et en 1974 (à 20 ans) une deuxième hospitalisation confirme cette dégradation : Créatininémie = 98 mg/l, Urée = 2,10 g/l, protéinurie = 9 g/24 h, TA = 160/110 mm Hg, Anémie avec 2.000.000 GR et 6,10 g d'Hémoglobine, Vitesse de conduction nerveuse (VCN) ralentie. Un mois après, à la suite d'une infection O.R.L. : pansinusite avec éthmoïdite, l'insuffisance rénale est terminale et le malade est pris en hémodialyse chronique, actuellement poursuivie.

Des données récentes (Février 77), concernant l'étude du système complément des Ig, et du groupage tissulaire HL-A sont notées dans le tableau n° V.

2 - PATIENT 2

Daniel P.... .. est né en 1955. Frère du premier patient, on note seulement dans ses antécédents une amygdalectomie à l'âge de 8 ans. En Septembre 1976 (21 ans), il présente une hématurie macroscopique précédée par des douleurs abdominales avec absence d'arthralgies, de purpura. La tension artérielle est normale, on ne note pas d'oedèmes, l'examen clinique est négatif. Une Urographie intraveineuse (UIV)

.../...

.../...

montre seulement un rein gauche de petite taille (10,5 cms contre 12 cms à droite) sans anomalie de sécrétion. Sur le plan biologique on retient une protéinurie à 0,80 mg/l,

En Décembre 1976, un nouvel épisode d'hématurie macroscopique survient 24 H après une angine. Une investigation complète est alors entreprise dans le service. L'artériographie rénale sélective confirme l'existence d'un petit rein gauche mais sans anomalies vasculaires. La protéinurie est modérée : 0,80 g/24 h, de type glomérulaire moyennement sélectif associée à une hématurie microscopique (21.000 GR/minute). La fonction rénale est normale : Créatininémie = 10 mg/100 ml, clairance de la créatinine : 100 ml/mn/1,73 m². Les données sérologiques mettent en évidence une augmentation du taux des IgA sériques : 474 mg/100 ml (Normale = 90... 450 mg/100 ml), le complément total et ses différentes fractions sont normaux (cf tableau n° V) ; les anticorps antinucléaires sont négatifs. Une ponction biopsie rénale montre les lésions suivantes (Tableau IV) :

- en microscopie optique les 14 glomérules examinés montrent un épaississement diffus du mésangium (2+) contenant de volumineux dépôts fibrinoïdes (3+) (cf photo n° 2), une prolifération cellulaire axiale focale locale (2+), 1 glomérule présente une prolifération extracapillaire (1+) avec lésions de hyalinose (1+) (cf photo n° 3), un deuxième : des lésions segmentaires et fibreuses avec synéchiex (1). Quelques dépôts en plaques, sous-membraneux, sont notés. Le tissu interstitiel est le siège d'une sclérose diffuse (1+) ; les tubes sont altérés (picnose nucléaire : 2+, desquamation cellulaire = 1+), de même que les vaisseaux où des dépôts fibrinoïdes sous-endothéliaux sont notés dans les artérioles (2+).

- quatre glomérules sont examinés en immunofluorescence, ils contiennent des dépôts typiques d'IgA (2+) ; (cf photo n° 4)

.../...

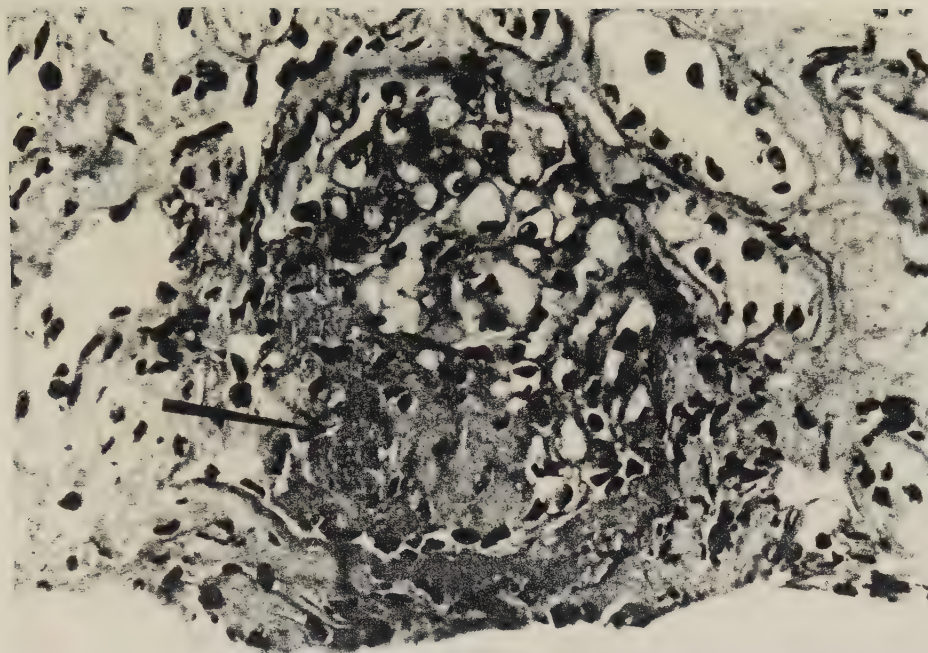


PHOTO N° 2
Glomérule avec
lésion de
hyalinose
segmentaire (flèche)
(micro . opt. X 400)

PATIENT 2.

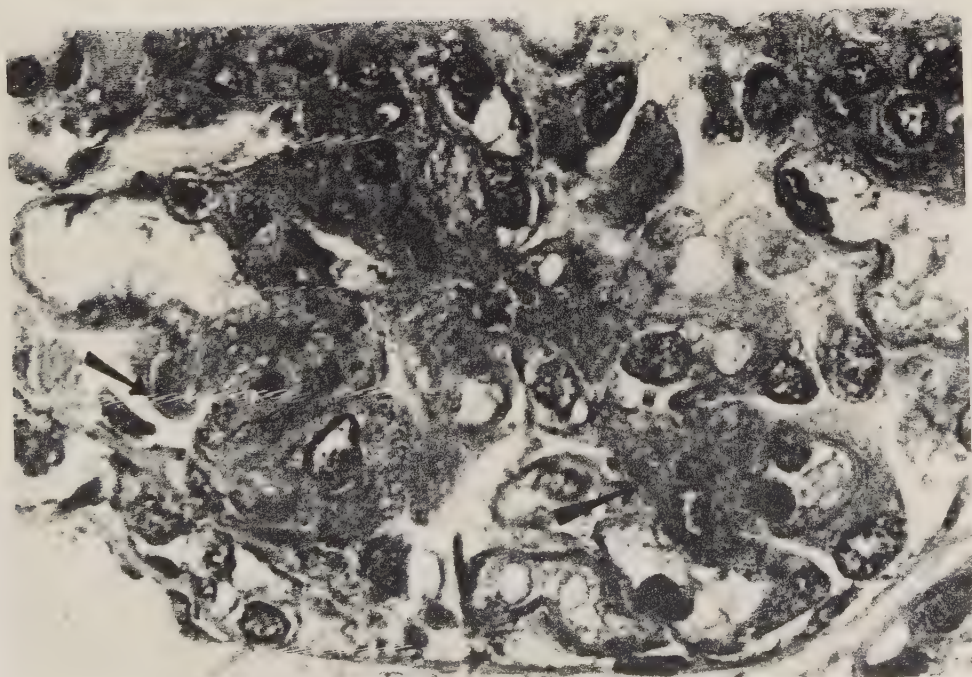
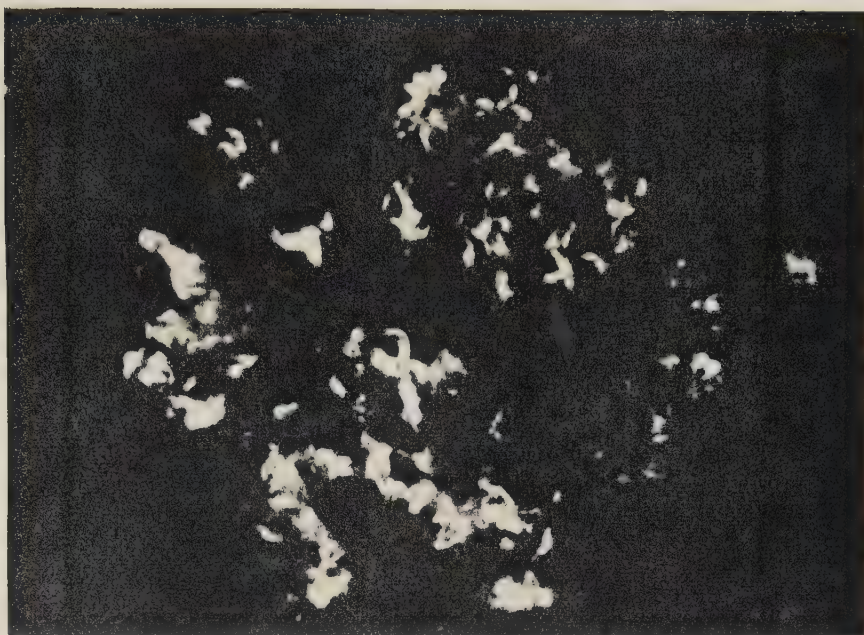


PHOTO N° 3
Glomérule avec
I dépôt fibrinoïde
mésangial (flèche de
droite)
et dépôt sous-
membraneux (flèche de
gauche)
(micro. opt. immersion
X 1000 réticuline



PATIENT 2 , photo N°4

IMMUNOFLUORESCENCE : DEPOTS TYPIQUES D'IgA
REPARTIS DE FACON DIFFUSE DANS LE MESANGIUM
DU GLOMERULE (X 400)

.../...

d'IgM (+/-), de C3 (2+) répartis de façon diffuse dans le mésangium de tous les glomérules. Toutes ces données concordent avec le diagnostic de glomérulonéphrite intercapillaire à dépôts mésangiaux d'IgA avec lésion extracapillaire segmentaire (cf Tableau n° IV). Actuellement ce patient reçoit un traitement antiinflammatoire : Indomethacine (1,5 mg/Kg, 24 h).

Le groupage tissulaire a montré que les deux frères étaient HLA identiques : A 10 - A 32 - B35 - B12.

3 - ENQUETE GENETIQUE

Parmi les autres membres de la famille : père, mère, deux soeurs et un autre frère, nous n'avons relevé aucun antécédent rénal. Nous n'avons malheureusement pas pu obtenir d'autres données, en particulier, pour l'étude du système complément, des Ig sériques et du groupage tissulaire (HL-A).

C - DISCUSSION ET DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DE NOS OBSERVATIONS

1 - EVOLUTION RAPIDE VERS L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

Contrairement à l'évolution habituelle de ce type de glomérulopathie, l'altération progressive de la fonction rénale chez notre premier patient a été rapide et a abouti en 8 ans à l'insuffisance rénale chronique terminale. Cette évolution rapide peut être rattachée à l'existence de lésions glomérulaires segmentaires prolifératives extracapillaires. La protéinurie massive, présente précocement, est peut être un signe de mauvais pronostic.

Nous n'avons actuellement pas assez de recul pour juger de l'évolution de la maladie chez le frère. Mais l'existence de la même néphropathie glomérulaire asso-

.../...

.../...

ciée à une identité tissulaire HL-A, nous amène à envisager la possibilité d'une maladie familiale dont l'évolution pourrait être identique.

2 - RELATIONS AVEC LE PURPURA RHUMATOÏDE

La maladie de SCHONLEIN-HENOCH est proche de la maladie de BERGER par ses aspects cliniques, histologiques, sérologiques et évolutifs. Il existe en effet de nombreux points communs entre les deux affections:

- la néphropathie du Purpura Rhumatoïde (P.R.) se traduit généralement par une hématurie souvent intermittente et macroscopique, bien que plus volontiers microscopique chez l'adulte que chez l'enfant (112), survenant de façon fréquente après un épisode infectieux respiratoire, associée à une protéinurie modérée, souvent inconstante. La différenciation clinique se fait surtout par l'existence des signes extra-rénaux qui caractérisent le P.R. : purpura pétéchiâle avec ou sans oedèmes, arthralgies avec ou sans phénomènes fluxionnaires, douleurs abdominales avec ou sans melaena.

Dans les deux cas les IgA sériques sont volontiers élevées (119) et le système complément normal (119).

Dans la maladie de BERGER comme dans le P.R., les lésions histologiques sont segmentaires et focales en microscopie optique, et en immunofluorescence les dépôts d'IgA sont mésangiaux, diffus, prédominants et associés ou non à des dépôts d'IgG et de C3. Cependant dans le syndrome de SCHONLEIN-HENOCH, des dépôts s'étendent plus volontiers le long des membranes basales du capillaire glomérulaire et sont fréquemment associés à des dépôts de Fibrinogène (19, 47, 105). Ainsi mis à part, peut-être, l'existence de manifestations extrarénales, toutes ces analogies expliquent les difficultés parfois

.../...

.../...

rencontrées pour différencier ces deux maladies que certains auteurs ont voulu rattacher à une seule affection en cause se manifestant sous deux aspects différents : pluriviscéral dans un cas, uniquement rénal dans l'autre (47).

Dans nos deux observations, à part l'existence de douleurs abdominales précédant l'épisode d'hématurie macroscopique chez Christian P., nous n'avons pas d'arguments pour porter le diagnostic de P.R.

3 - CARACTERE FAMILIAL

Parmi les observations de glomérulonéphrite intercapillaire à dépôts d'IgA, très peu de cas familiaux ont été décrits :

DEWERRA en rapporte 2 cas (47) :

- existence d'une hématurie microscopique associée à une protéinurie chez la grand-mère maternelle, la mère et deux frères et 1 neveu.
- hématuries macroscopiques récidivantes chez un frère.

GUERY rapporte 2 cas de néphropathie hématurique familiale (67).

- 1 fois chez un oncle, 1 fois chez un grand père.

JANIN en rapporte 2 cas (80) :

- hématurie macroscopique associée à une protéinurie chez un frère et une soeur.

- hématurie macroscopique récidivante chez la mère :

.../...

.../...

Mme BOIVIER en rapporte un cas (24) :

- hématuries macroscopiques chez la mère et trois de ses quatre enfants (sans surdité familiale).

Malheureusement, il n'y a pas eu de biopsie rénale ou d'étude en immunofluorescence permettant d'affirmer l'existence d'une affection identique dans ces familles.

Seul LAWRENCE rapporte un cas de glomérulonéphrite familiale identique : (88)

- sur 3 parents biopsiés : 2 présentent des dépôts d'IgA mésangiaux caractéristiques.

Cette observation ainsi que l'existence d'antécédents familiaux de néphropathie (47) ou de diabète (47-21) ou d'allergies sont en faveur d'une prédisposition génétique dans ce type de maladie.

4 - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Il doit se faire essentiellement avec les deux néphropathies familiales et/ou héréditaires actuellement définies : le syndrome d'Alport, et le déficit héréditaire en C2 (fraction 2 du système complément) associé à une glomérulonéphrite.

4 - a - LE SYNDROME D'ALPORT :

Cette maladie héréditaire à transmission dominante autosomique se caractérise par l'existence dans la même famille d'une surdité de perception prédominant sur les fréquences aiguës et/ou atteinte oculaire atteignant essentiellement le cristallin (cataracte, sphérophakie, leucon antérieur), et/ou parfois d'une anomalie plaquettaire (macrothrombocytopathie) ; associés à une néphropathie hématurique et/ou protéinurique. Dans une

.../...

.../...

même famille, les atteintes sont dissociées. La néphropathie du syndrome d'Alport évolue rapidement vers l'insuffisance rénale chronique; surtout chez le garçon. Le caractère hématurique récidivant, déclenché par les infections, rappelle la maladie de BERGER. L'aspect histologique est hétérogène et les conclusions vont de la glomérulonéphrite chronique à la néphrite interstitielle chronique. En fait, les lésions glomérulaires vont du groupe des lésions glomérulaires minimales au groupe de la hyalinose segmentaire et focale. Les lésions interstitielles sont toujours présentes, associées à des lésions tubulaires variables; surtout des amas de cellules lipophages sont disséminées dans l'interstitium. L'immunofluorescence glomérulaire est habituellement négative: il n'y a pas de dépôts d'Ig en particulier d'IgA, mais parfois il existe des dépôts granuleux de C3 (115). Tous ces éléments montrent qu'il est difficile de classer la néphropathie du syndrome d'Alport. Toutefois, l'étude ultrastructurale (microscopie électronique) a permis de mettre en évidence un aspect caractéristique de la membrane basale glomérulaire, aspect hétérogène en damier, signant la glomérulopathie. Cette anomalie de la membrane basale glomérulaire serait héréditaire et reflèterait la synthèse de membranes basales anormales tant au niveau du glomérule, que du cristallin et voire même de l'organe de Corti (113).

Sur le plan génétique, la transmission des atteintes rénales et/ou auditives est supportée par un seul gène à action pléiotropique (113).

Dans nos deux observations rapportées, il n'y a pas d'atteinte auditive (audiogramme normal) et l'examen des biopsies rénales n'a pas montré de cellules spumeuses (amas de cellules lipophages).

Malheureusement nous n'avons pu faire d'autres investigations chez les différents membres de la famille.

.../...

.../...

4 - b - LE DEFICIT HEREDITAIRE EN C2 ASSOCIE A UNE
GLOMERULONEPHRITE

Parmi les déficits en certaines fonctions du complément, le plus relativement fréquemment rencontré est le déficit en C2. Initialement décrit par KEMPERER en 1966, de transmission autosomique récessive, le déficit héréditaire en C2 peut s'associer à une glomérulonéphrite à immuns complexes (81) et à d'autres maladies : lupus érythémateux disséminé, maladie de Hodgkin, affections rhumatismales

Quelques cas de glomérulonéphrite familiale avec déficit en C2 ont été rapportés (58, 81, 83). Ce déficit en C2 est lié au système HL-A : le gène est porté par le chromosome 6 et associé fréquemment mais non exclusivement au phénotype : HL-A : A 10, B 18, DW2 (58, 83)

Dans notre famille, les deux frères ont un taux de C2 normal, et aucune anomalie du système complément, leur groupe HL-A est HLA - A 10, A 32 - B 35 - B 13.

D - CONCLUSION

L'existence de la même maladie rénale : en l'occurrence la glomérulonéphrite intercapillaire à dépôts mésangiaux d'IgA, chez deux frères HL-A identiques possédant en outre l'antigène HL-A B 35 dont la fréquence dans cette glomérulopathie a été récemment notée par plusieurs auteurs (42, 95) nous fait envisager une nouvelle hypothèse immunopathogénique de la maladie de BERGER.

HYPOTHESES PATHOGENIQUES

CLASSIQUES

S'il est actuellement certain que la glomérulonéphrite intercapillaire à dépôts d'IgA est une maladie systémique, le mécanisme pathogénique exact de cette maladie reste inconnu malgré les diverses hypothèses émises en faveur d'un mécanisme immunologique.

A - MALADIE SYSTEMIQUE ET ROLE DES IgA

1 - MALADIE SYSTEMIQUE

De nombreux points précédemment établis montrent que cette glomérulonéphrite est bien une maladie propagée par le système vasculaire circulant (maladie sérique) :

- les nombreuses analogies existants entre la glomérulonéphrite intercapillaire à dépôts d'IgA et le Purpura rhumatoïde qui comporte des manifestations pluriviscérales.

- l'augmentation du taux des IgA sériques (37, 86) dans ce type de glomérulonéphrite par rapport aux sujets normaux et surtout aux autres types de glomérulonéphrite, constituant un argument indirect en faveur du dépôt d'IgA circulante dans le mésangium et impliquant que cette atteinte glomérulaire est très probablement liée à une maladie chronique systémique.

- l'observation de BERGER qui a vu disparaître l'existence de dépôts d'IgA d'un greffon transplanté à un sujet indemne de cette maladie (21).

- les nombreuses récurrences de la maladie sur le

.../...

.../...

greffon après transplantation (20, 68).

- l'existence également de dépôts mésangiaux d'IgA, chez des sujets porteurs de cirrhose hépatique et d'hépatite virale aiguë (54).

- les dépôts granuleux inconstants, asymptomatique, d'IgA et de C3 à la jonction dermo-épidermique. Ces dépôts sont analogues aux dépôts intraglomérulaires.

Toutes ces données sont en faveur du rôle central joué par les IgA sériques.

2 - ROLE DES IgA SÉRIQUES

Les IgA sont des immunoglobulines particulières par leurs propriétés physicochimiques, leur lieu de synthèse et leurs fonctions immunitaires. L'IgA est présente à la fois dans le sérum et dans les sécrétions (122), et se caractérise par sa tendance à apparaître plus ou moins polymérisée : le degré de polymérisation variant du monomère (7S) au pentamère (17S). Chez l'homme cependant, les formes les plus communément retrouvées sont le monomère dans le sérum et le dimère dans les sécrétions :

- Les IgA sériques existent pour 90 % sous forme de monomères de poids moléculaire de 160.000 et une constante de sédimentation de 7S (122).

- Les IgA sécrétoires présentes dans la majorité des sécrétions externes (122) existent soit sous forme libre, soit principalement sous forme de dimère : deux molécules d'IgA sont unies par une glycoprotéine intermédiaire = la pièce sécrétoire. C'est cette com-

.../...

.../...

posante sécrétoire qui est la forme biologiquement active et qui joue le rôle de barrière anti-infectieuse au niveau des muqueuses, intervenant ainsi comme première ligne de défense de l'organisme (107).

Les caractères antigéniques propres aux IgA sont portés par les chaînes lourdes α dont les deux types $\alpha 1$ et $\alpha 2$ déterminent deux sous-classes : l'IgA1 et l'IgA2.

Les IgA sont synthétisées principalement par les plasmocytes de la sous-muqueuse des voies respiratoires et/ou digestives (amygdales, appendice).

Les IgA n'ont pas la propriété d'activer le complément par la voie classique, par contre parmi les nombreuses substances pouvant activer le complément par la voie alterne en court-circuitant les facteurs précoces (C1q, C4, C2), on trouve des complexes immuns contenant de l'IgA, des IgA agglomérées ou même des polymères d'IgA (63). La preuve de cette activation "in vitro" du complément par l'IgA a été apportée par DAY (46) (La voie alterne d'activation du complément fait intervenir le C3 natif, la properdine (63) et le C3 proactivateur et la C3 proactivateur convertase). La présence de C3, de B et de Properdine (P) en immunofluorescence alors que C1q et C4 sont absents, valide cette dernière hypothèse.

En plus des IgA, un deuxième élément est important à considérer pour l'approche pathogénique de la maladie de BERGER : c'est le mésangium. Le mésangium ou tissu intercapillaire constitue l'axe de lobules. Il est formé d'une matrice de substance "membranoïde" (composition proche de celle de la membrane basale) et de cellules.

FARQUHAR et PALADE (55) ont démontré l'activité phagocytaire des cellules mésangiales par l'étude de

.../...

.../...

la répartition de la Ferritine injectée par voie sanguine chez le rat. Des dépôts mésangiaux ont été réalisés expérimentalement par d'autres processus non immunitaires : injection de Thorothrast (87), de protéines aggrégées par la chaleur (103), d'aminonucléoside (121) confirmant chez l'animal les capacités phagocytaires du mésangium.

L'augmentation statistiquement significative et isolée du taux des IgA sériques dans la maladie de BERGER (37) est un fait important pour la discussion pathogénique.

L'existence de dépôts vasculaires cutanés d'IgA a été notée de façon très inconstante par certains auteurs dans cette glomérulonéphrite (120).

Trois hypothèses ont été avancées pour expliquer le dépôt de ces IgA circulantes au niveau du mésangium rénal.

B - L'HYPOTHESE PHYSICO-CHIMIQUE

Les IgA circulantes se déposent dans le rein en raison de particularités physico chimiques :

- prédominance des formes polymériques dans le sérum ; mais la nature des IgA présentes en quantité anormalement élevée dans le sérum reste inconnue (86). Ceci est principalement dû à l'utilisation d'un sérum anti IgA généralement dirigé uniquement contre la molécule d'immunoglobuline.

- aggrégation plus facile de ces polymères.
- dépôts passifs au niveau du mésangium qui joue le rôle de filtre.

- similitude avec certaines gammopathies mono-

.../...

clonales.

Toutefois le déclenchement post infectieux des hématuries plaide en faveur d'un processus immunologique, qui n'est d'ailleurs pas nécessairement univoque.

C - L'HYPOTHESE IMMUNOLOGIQUE OU MALADIE A COMPLEXES ANTIGENES-ANTICORPS

La présence simultanée de dépôts granuleux d'immunoglobulines et de complément dans les glomérules est en faveur de la nature immunologique des glomérulonéphrites primitives à dépôts mésangiaux d'IgA.

Il existe deux grands types de maladie glomérulaire d'origine immunologique :

- la glomérulonéphrite par anticorps anti-membrane basale glomérulaire :

caractérisée, en immunofluorescence, par l'existence de dépôts linéaires d'immunoglobulines (surtout IgG) et de complément (surtout C3) sur le versant endothélial de la membrane basale. Le prototype en est le syndrome de GOODPASTURE.

- la glomérulonéphrite par complexes antigène-anticorps : caractérisée, en immunofluorescence, par l'existence de dépôts granuleux d'immunoglobulines et de complément en position variable dans le glomérule (sous membraneux, extra-membraneux et mésangiaux). La maladie de BERGER correspondrait à ce dernier mécanisme, qui sera donc seul détaillé.

1 - MODELES EXPERIMENTAUX ET MECANISME PATHOGENIQUES DES-GLOMERULONEPHRITES PAR COMPLEXES IMMUNS CIRCULANTS

On distingue classiquement deux formes expérimentales :

- la néphrite de la maladie sérique aiguë
- la néphrite de la maladie sérique chronique

1 a - LA MALADIE SERIQUE AIGUE

L'injection de protéine étrangère purifiée (antigène : grande quantité d'albumine de boeuf par exemple) à un animal (lapin) provoque après un temps de latence de 8 à 12 jours l'apparition d'une maladie sérique caractérisée par des adénopathies, des arthralgies, un érythème cutané, une glomérulonéphrite proliférative (tuméfaction et prolifération des cellules endocapillaires avec thrombi fibreux) et une atteinte cardiaque : endocardite touchant les valves mitrales et aortiques. Ces lésions ont une sévérité variable et inconstante, elles régressent après quelques jours. Elles résultent de la formation de complexes antigènes-anticorps circulants. En effet, les premières molécules d'anticorps (de classe IgG) apparaissent dans la circulation à partir du 7ème jour et vont se fixer sur les molécules d'antigène qui sont encore en excès : les complexes antigènes-anticorps sont de petite taille dit solubles et très néphritogène. Ultérieurement, la production d'anticorps en excès va permettre l'élimination de l'antigène : il y a alors formation de complexes antigènes-anticorps de grande taille dit insolubles et qui sont peu pathogènes. Après élimination de l'antigène, les molécules d'anticorps apparaissent libres dans la circulation.

Les mécanismes responsables de la localisation et de la néphrotoxicité des complexes ne sont qu'imparfaitement connus. Plusieurs facteurs comme la taille, la composition des complexes, l'état du système réticulo-endothélial, la libération locale d'amines vasoactives, et l'existence de récepteurs glomérulaires (C3b) jouent un rôle dans la localisation des complexes dans les glomérules. Formés en excès d'antigène, les complexes échappent à la phagocytose et vont se localiser dans les glomérules, alors que ceux formés en excès d'anticorps sont

../...

captés par les cellules réticulo-endothéliales et les polynucléaires. Les complexes antigènes-anticorps circulants ou fixés vont activer les systèmes médiateurs de l'inflammation dont le complément avec alors prolifération cellulaire, infiltration par les polynucléaires (effet chimio-tactique), lésions capillaires et de la membrane basale glomérulaire. Les complexes peuvent être alors phagocytés entraînant une tuméfaction et une prolifération des cellules endothéliales. De plus les polynucléaires libèrent leurs enzymes protéolytiques qui accentuent les lésions existantes et permettent la création de thrombose, de nécrose et de dépôts de fibrine.

La maladie aigüe par complexes antigènes-anticorps est transitoire et disparaît avec les complexes circulants. Cependant plusieurs maladies humaines déclenchées par des complexes immuns sont chroniques et persistantes.

1 b - LA MALADIE SÉRIQUE CHRONIQUE

L'injection répétée d'antigène à un animal préalablement immunisé entraîne le développement d'une glomérulonéphrite chronique. Plusieurs modèles ont été décrits :

- Glomérulonéphrite chronique auto-immune par anticorps anti-cellule tubulaire proximale créée chez des rats immunisés par des injections répétées de reins de rates incorporés dans de l'adjuvant de Freund. C'est la glomérulonéphrite de HEYMANN (71) où l'antigène appartient à la bordure en brosse de la cellule tubulaire proximale.

- Glomérulonéphrite avec dépôts d'IgG, de complément et d'antigène viral chez la souris infectée par le virus de la chorioméningite lymphocytaire (ce même mécanisme se voit dans la maladie aléoutienne du vison et chez la souris infectée avec le virus Echo 9).

.../...

- maladie systémique spontanée de type lupus érythémateux disséminé avec glomérulonéphrite sévère chez les souris N.Z.B. (Nouvelle Zélande) en réponse à une infection due à un virus DNA (présence de complexes DNA anti DNA dans les lésions glomérulaires.

Les lésions glomérulaires se développent en 2 à 3 mois. L'aspect de cette glomérulonéphrite dépend de la réponse en anticorps et de la dose d'antigènes injectée. Lorsque la réponse en anticorps est modérée, on observe l'apparition de dépôts extramembraneux s'associant ou non à une prolifération mésangiale selon la dose d'antigènes injectée ; ces dépôts apparaissent granuleux en immunofluorescence et contiennent de l'IgG, du C3 et l'antigène. Si la réponse en anticorps est plus importante, à la prolifération mésangiale s'associent des dépôts mésangiaux contenant de l'IgG et du C3.

1 c - GLOMERULONEPHRITE AIGUE IMMUNE MESANGIALE

Récemment MAUER (102) a décrit un nouveau modèle expérimental chez le lapin :

- des IgG aggrégées humaines sont injectées par voie intraveineuse ; 10 heures plus tard l'immunofluorescence localise ces IgG dans le mésangium. Le rein est ensuite transplanté chez un autre lapin qui reçoit alors des anticorps autologues anti IgG humaines. En quelques minutes apparaissent des lésions glomérulaires : polynucléaires puis prolifération mésangiale et sclérose ; il existe des dépôts mésangiaux contenant IgG, C3 et fibrine de lapin qui disparaissent rapidement ; on constate parallèlement une chute du C3 sérique. Des anticorps circulants peuvent donc se fixer sur un antigène étranger localisé dans le mésangium, créant ainsi une glomérulonéphrite mésangiale.

En ce qui concerne les immuns complexes à locali-

.../...

sation mésangiale, citons l'expérience de GERMUTH et coll. (61) :

- Un lapin recevant des injections de sérum albumine bovine produit des anticorps en quantité et qualité variable en fonction du mode d'administration de l'antigène et de l'état de son système immunitaire. L'étude systématique de cette réponse et de ses conséquences conduit à la distinction de trois sortes de complexes antigène-anticorps :

- les complexes de type I : de petite taille (< 1 million) se localisent sur les anses capillaires glomérulaires et y provoquent des lésions diffuses :
- les complexes de type II : de taille > 1 million, se localisent dans la région sous endothéliale et le mésangium ; les lésions produites sont focales.
- les complexes de type III : très gros, sont rapidement éliminés par le système reticulo-endothélial et ne lésent pas le rein.

Les complexes de type II peuvent être produits soit en excès d'anticorps IgG, soit en présence d'antigènes volumineux, soit lors d'une réponse IgM. Les lésions histologiques consistent en prolifération et hypertrophie des cellules mésangiales ; en immunofluorescence les dépôts d'immunoglobulines et de C3 sont intenses, essentiellement mésangiaux.

2 - APPLICATIONS A LA GLOMERULONEPHRITE INTERCAPILLAIRE A DEPOTS D'IgA

En ce qui concerne la maladie de BERGER, l'analogie avec certaines glomérulonephrites expérimentales, les possibles manifestations extrarénales, les dépôts mésangiaux d'immunoglobulines surtout et de complément, l'augmentation du taux des IgA sériques et les récidives

ves après transplantation sont en faveur d'une maladie par complexes antigènes-anticorps. Il faut alors envisager les diverses possibilités de dépôts d'IgA dans le rein par un mécanisme immunologique.

2 - a IgA = ANTICORPS ANTI-REIN

L'hypothèse la plus simple dans cette maladie voudrait que l'IgA soit une molécule anticorps dirigée contre une des structures du mésangium rénal. Aucune spécificité de ce type n'a été mise en évidence à partir des IgA sériques purifiées.

2 - b IgA = ANTICORPS DIRIGE CONTRE L'ANTIGENE DANS LE REIN

L'étude expérimentale de MAUER (102) a montré qu'en anticorps circulant pouvait se fixer sur un antigène étranger localisé dans le mésangium. L'antigène présent dans le mésangium pourrait être de nature variable et plus spécialement d'origine infectieuse (bactérien, viral, parasitaire ...). Il aurait été phagocyté par la cellule mésangiale, mais non détruit (cf expérience de LOWANCE qui a obtenu la fixation, dans le mésangium d'un rein humain normal, d'un éluat de rein néphrectomisé contenant de l'IgA (92). Ceci aboutirait à la formation locale de complexes antigènes-anticorps contenant l'IgA avec activation in situ des divers médiateurs de l'inflammation et plus spécialement du système Properdine (voie alterne d'activation du C3). (63).

2 - c - COMPLEXES ANTIGENES - ANTICORPS CIRCULANTS CONTENANT IgA

En fait l'hypothèse la plus vraisemblable est qu'il existe des complexes antigènes-anticorps contenant l'IgA présents dans la circulation puis déposés dans le

rein. A ce niveau l'IgA pourrait théoriquement être soit l'antigène, soit l'anticorps.

- IgA = antigène : En effet on pourrait imaginer que l'IgA devienne "non self" et alors antigénique avec la production de complexes par exemple de type IgG - anti IgA, rappelant les facteurs rhumatoïdes (IgM anti IgG ou même IgG anti IgG). Ce phénomène n'a jamais été démontré.
- IgA = Anticorps spécifique : Plus volontiers l'IgA serait l'anticorps dirigé spécifiquement contre un antigène. Il faut rappeler que chez le sujet normal, seuls les antigènes introduits par voie muqueuse (respiratoire ou digestive) donnent lieu à la production d'anticorps spécifiques de classe IgA prédominante. Aussi on a évoqué, dans la maladie de BERGER, le rôle de tels antigènes introduits localement. Cette hypothèse était compatible avec les hématuries macroscopiques à déclenchement infectieux d'origine O.R.L. surtout. Toutefois dans cette maladie l'IgA sérique ne porte pas de pièce sécrétoire et son origine immunitaire locale devient alors improbable. De même les IgA déposées dans le rein ne possèdent pas l'antigenicité liée à la présence de la pièce sécrétoire (20, 47).

- LOCALISATION MESANGIALE DE COMPLEXES ANTIGENES-ANTICORPS CIRCULANTS CONTENANT IgA

Elle dépendrait essentiellement de la taille des complexes et des circonstances hémodynamiques intrarénales. Cette phase serait analogue aux données expérimentales bien décrites par GERMUTH (61).

2 - d - CONCLUSION

Ainsi dans cette maladie, l'IgA sérique participe

.../...

très vraisemblablement en tant qu'anticorps dirigé contre un antigène spécifique. Il y aurait soit formation exclusivement intrarénale de complexes antigènes-anticorps contenant IgA, soit plus volontiers formation intravasculaire de complexes antigènes-anticorps contenant IgA avec dépôt intrarénal secondaire. Les antigènes responsables sont probablement d'origine infectieuse, mais leur introduction par voie muqueuse (immunité locale à IgA) semble exclue. Il reste donc à expliquer pourquoi des antigènes inconnus, mais apparemment classiques, entraînent une réponse anticorps de type IgA et non pas une réponse immunitaire classique de type IgM/IgG. C'est l'objet du dernier chapitre, mais c'est aussi l'apport essentiel et personnel de cette thèse.

NOUVELLE HYPOTHESE PATHOGENIQUE

Cette hypothèse concerne la nature même de la réponse immune à une agression par un facteur antigénique infectieux responsable du développement de ce type particulier de glomérulonéphrite. Ce mode particulier de la réponse immune serait génétiquement contrôlé par le système HL-A.

A - NATURE DE LA REPONSE IMMUNITAIRE

1 - LA REPONSE HUMORALE NORMALE :

Les immuno-globulines peuvent être considérées comme le témoin d'une réaction immunitaire humorale avec production d'anticorps. Normalement, l'introduction d'un antigène commun dans l'organisme entraîne la synthèse d'anticorps spécifiques de la classe IgM, qui apparaissent dans le sérum après un délai de 5 jours minimum, c'est la réaction primaire. Lors d'une seconde stimulation par le même antigène, il y a synthèse immédiate de nouveaux anticorps principalement mais non exclusivement de classe IgG ; c'est la réaction dite secondaire. La réaction primaire permet une protection rapide mais transitoire tandis que la réaction secondaire permet une protection durable et quasi définitive. En principe, les anticorps correspondant à un antigène donné se répartissent parmi les diverses classes de gammaglobulines, mais la plupart des anticorps immuns appartiennent à la classe des IgG.

Le type de la réponse humorale dépend en premier de la nature de l'antigène : les antigènes dits "allergènes" induisent une production d'anticorps de classe IgE (réagine) ; les antigènes à pénétration muqueuse locale induisent une production d'anticorps de classe IgA (immunité humorale locale).

La classe des anticorps synthétisés est aussi fonction de la taille et de la nature de l'antigène :

.../...

.../... : les antigènes de grande taille ou de nature polysidique induisent de préférence la synthèse d'IgM alors que les quantités importantes d'antigènes et les anti-gènes de nature protéique ou polypeptidique stimulent la production d'IgG. La protection (ou la pathologie) conféré par les diverses classes d'anticorps dépend de leur capacité à promouvoir la lyse des agents infectieux (bactériolyse, virolyse, etc...). Ainsi l'IgM est le plus puissant activateur de la voie normale d'activation du système complément (C3) tandis que l'IgA est le plus puissant activateur de la voie alterne (système Properdine)

2 - ANOMALIE DE LA REPONSE HUMORALE DANS LA MALADIE DE BERGER

Dans cette maladie, on observe une synthèse excessive et inappropriée d'anticorps de classe IgA. Les antigènes responsables de la maladie sont probablement d'origine infectieuse et de nature commune. Dans ces conditions; la réponse anticorps logique devrait être de type IgM/IgG. Dans ces conditions on peut émettre dans la maladie de BERGER, l'hypothèse d'une réponse immune humorale anormale et de type IgA. Cette anomalie de la réponse serait responsable ultérieurement de la formation de complexes antigenes-anticorps contenant IgA soit d'abord intravasculaire soit in situ directement.

Notre observation de cas familiaux de glomérulonéphrite intercapillaire à dépôts d'IgA est en faveur du caractère génétique (dont héréditaire) de cette anomalie de la réponse immune humorale.

B - CONTROLE GENETIQUE DE LA REPONSE IMMUNE :

RELATIONS ENTRE HLA - B 35 ET GENE DE LA

REPONSE IMMUNE

1 - LE SYSTEME HL-A (*Human Leucocytes Antigens*)

L'ensemble du complexe HL-A, porté par la 6ème paire de chromosome, est une unité fonctionnelle intervenant essentiellement dans les processus de défense immunologique de l'organisme. Le complexe HL-A joue un rôle capital, dans les défenses de l'organisme contre toute intrusion ou agression extérieure, et dans la surveillance de l'intégrité de l'individu luttant contre toute modification d" soi.

Le système HL-A comporte 4 loci :

- les loci HLA - A, B et C codent pour des structures moléculaires ubiquitaires se trouvant à la surface de toutes les cellules nucléées de l'organisme (leucocytes, plaquettes, etc..)
- le locus HLA-D gouverne des produits répandus à la surface de certains types de cellules seulement (lymphocytes B, monocytes, cellules épidermiques et spermatozoïdes). Ce locus HLA-D serait l'équivalent chez l'homme de la région I qui chez la souris joue un rôle capital en immunologie (39, 42) :
 - elle commande la possibilité de réponse immunologique à certains antigènes ty-mo-dépendants
 - elle code pour des antigènes de différen-ciation des lymphocytes B : les gènes IA (chez l'homme, des gènes "IA like" codant pour les spécificités propres aux lympho-cytes B existent dans la région HLA-D.-)

Figure 2 -

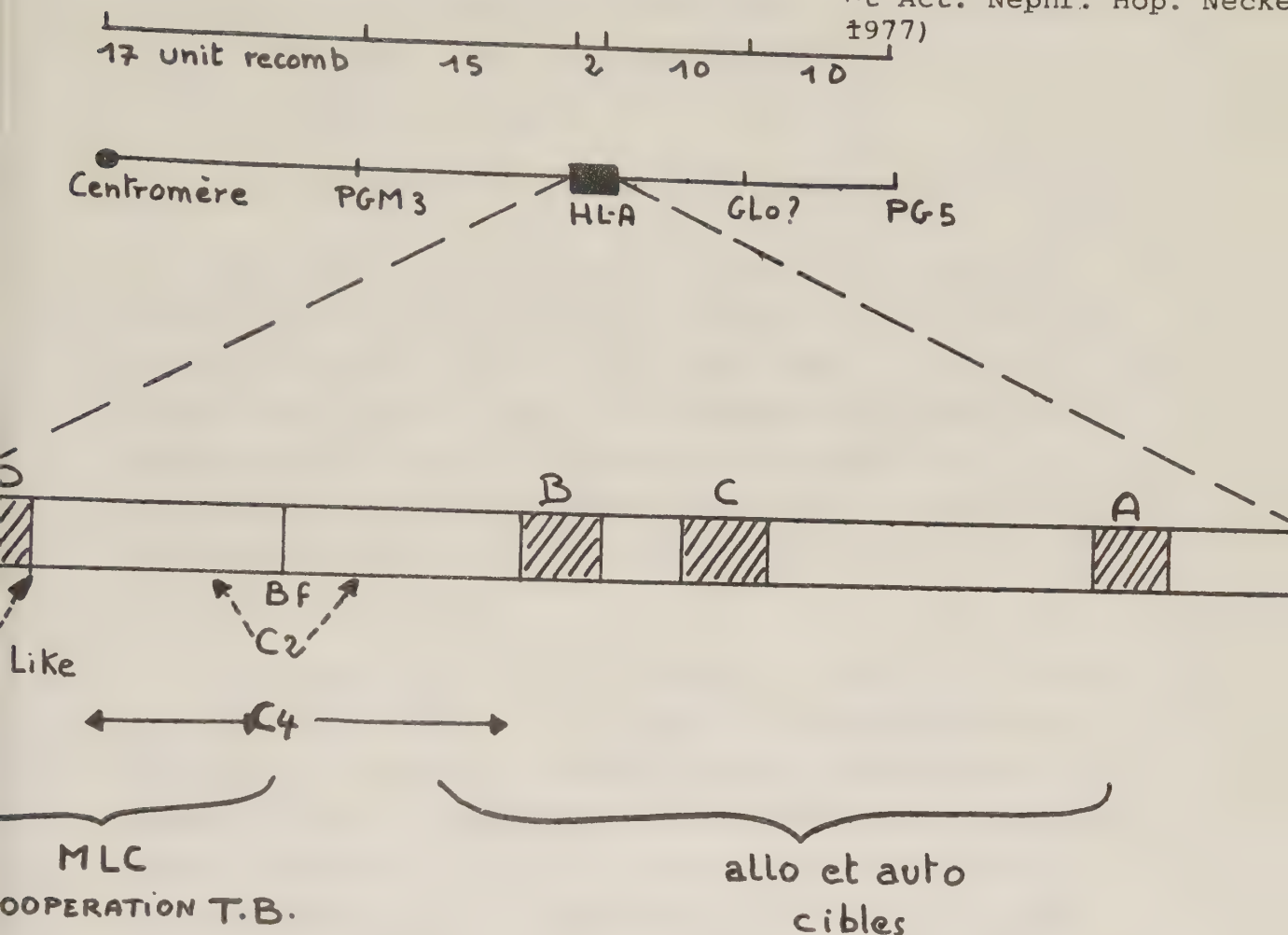
REPRESENTATION SCHEMATIQUE DU CHROMOSOME 6 AVEC UN

AGRANDISSEMENT DU COMPLEXE HL-A (J.DAUSSET "Le Complexe HL

Ia Nouv. Press. Med. 1976

et Act. Neph. Hôp. Necke

1977)



P.G. M 3 : phosphoglucomitase 3 - GLO = glyoxalase 1 -

PG5 = pepsinogène urinaire 5.

Le Complexe HL-A est une unité fonctionnelle composée d'une série de gènes agissant d'une façon synergique.

A droite, sont représentés les Loci A, B et C qui codent pour les cibles principales de la réponse allogénique de greffe (allo-cibles). Les memes molécules HL-A - A, B et C par an avec ou agent externe (viral ou chimique). Ce mécanisme a été avancé pour expliquer les associations entre HL-A et maladies. A gauche, est représentée la région HL-A-D dans laquelle sont situés les gènes des spécificités de lymphocytes B (Ia like). Cette région gouverne la prolifération lymphocytaire au cours de la culture lymphocytaire mixte (MLC) mais aussi la coopération cellulaire nécessaire à la réponse immune, ainsi que probablement, la spécificité de cette réponse par l'intermédiaire des gènes de réponse immunologique (Ir)

.../...

- elle joue un rôle essentiel dans le déclenchement de la prolifération lymphocytaire observée au cours de la culture mixte lymphocytaire (M.L.C.).

Ainsi chaque chromosome 6 présente une séquence de Loci A, B, C, D et 1 ou 2 loci "Ia like" qui forment l'haplotyp^e HL-A (39) (cf figure n^o 2).

2 - LE COMPLEXE HL-A ET LES MALADIES RENALES (cf. Tableau VI)

De nombreuses associations génétiques, c'est-à-dire la survenue d'une maladie donnée en présence d'un certain antigène HLA, ont été constatées. Il en est ainsi pour l'association de la Spondylarthrite Ankylosante avec B27 (90 %) du Psoriasis avec BW17 (26 %) et B 13 (19 %). de la maladie coeliaque de l'enfant et de l'adulte avec B 8 (57 %), de la sclérose en plaques avec DW2 (70 %) ...

En néphrologie, parmi quelques associations notées par certains auteurs (B 5 avec la Polykystose rénale (24 %), B 7 ; avec la glomérulonéphrite membranoproliférative (32 %), l'haplotyp^e A 10 B 18 DW2 avec le déficit héréditaire en C2 (81) , c'est l'association de la glomérulonéphrite intercapillaire à dépôts mésangiaux d'IgA avec l'antigène BW35 qui est la plus marquante :

- NOEL (105 bis) trouve 47 % de B 35 chez les malades atteints de maladie de BERGER (MB)
- MAC DONALD (95) retrouve cet antigène chez 46 % de sujets atteints de MB
- D'autre part NYULASSY (106) constate la présence de B 35 chez 28 % des patients atteints de Purpura Rhumatoïde (ceci expliquerait en partie les traits communs aux deux maladies).

.../...

TABLEAU VI

FREQUENCE DES ANTIGNES HLA-A ET B
DANS LES MALADIES RFNALES (NOEL et COLL (105 bis))

	A	11	B	5	B	7	B	18	BW	35
51 - GN membrano prolifératives	8	14	32	10	22					
25 - GN avec dépôts sous endothéliaux	4	24	32	12	24					
10 - GN lobulaires	0	10	10	10	20					
16 - GN avec dépôts denses	19	0	44	6	19					
18 - GN segmentaires et focales	22	22	11	0	33					
30 - Maladies de BERGER (dépôts mésangiaux d'Iga)	13	13	13	7	47					
139 - Reins polykystiques	9	2 ⁴	22	9	14					
591 - Contrôles	12	13	19	12	19					

& pc = NS ; && pc = NS && = 0,03
(pc = p corrigé par le nombre de comparaisons faites)

.../...

Un certain nombre de mécanismes physiopathologiques ont été proposés pour expliquer les associations entre HLA et maladies. L'hypothèse la plus plausible serait l'existence d'une modification des molécules HLA (ou de molécules codées par des gènes voisins (41) modification due à l'action normale d'un virus ou même d'un agent chimique. Le fait que ces cellules ainsi modifiées ne soient pas éliminées par le mécanisme de surveillance immunologique, s'expliquerait par l'existence d'une anomalie immunologique, peut-être héréditaire, qui pourrait rendre les lymphocytes ainsi modifiés incapables d'éliminer les cellules dont les antigènes de surface auraient été normalement modifiés. Se développeraient alors des troubles chroniques de type auto-immun, localisés à l'organe pour lequel l'agent agresseur présente un tropisme particulier.

3 - ANOMALIE GENETIQUE DE LA REPONSE IMMUNE DANS LA MALADIE DE BERGER

Dans notre observation, la présence, chez deux frères, d'un groupe HL-A identique associé à une glomérulonéphrite intercapillaire à dépôts d'IgA, suggère l'existence d'une anomalie de la réponse immunitaire, anomalie qui serait génétiquement contrôlée par le système HL-A et plus particulièrement par le locus HL-A-D. En effet, on peut imaginer que ces sujets soient porteurs d'un gène "Ia like" particulier, responsable de la réponse immunitaire humorale de type IgA. Ce caractère constituerait donc une prédisposition héréditaire à développer une telle maladie. Ainsi, seuls les sujets porteurs, au niveau du locus D du complexe HLA, de ce gène, pourraient développer ce type de glomérulonéphrite. Ce point explique aisément les formes familiales. Toutefois, la glomérulonéphrite intercapillaire à dépôts d'IgA n'est pas héréditaire stricto sensu, puisque par

.../...

.../...

exemple dans notre famille, deux frères sont atteints alors que les parents sont indemnes. Cette hypothèse demandera des recherches ultérieures pour être confirmée.

En conclusion, la maladie de BERGER est une maladie immunologique non héréditaire, mais la réponse immune anormale qui entraîne la formation d'immuns complexes à IgA serait génétiquement contrôlée et codée par le locus D du complexe HL-A expliquant les associations significatives entre HL-A B 35 et glomérulonéphrite intercapillaire à dépôts d'IgA

CONCLUSION

=====

La glomérulonéphrite intercapillaire (mésangiale) à dépôts d'IgA est la plus fréquente des néphropathies glomérulaires en France. Le diagnostic est essentiellement anatomopathologique : l'examen en microscopie optique et surtout en immunofluorescence (dépôts d'IgA dans le mésangium) est indispensable. L'affection n'est en principe ni familiale, ni héréditaire. Dans cette étude nous rapportons deux cas de maladie de BERGER chez deux frères HL-A identiques (identité tissulaire), le reste de la famille étant indemne d'affection rénale.

Ces deux observations parfaitement documentées et associées à l'antigène HL-A B 35 nous font envisager une nouvelle hypothèse pathogénique permettant d'expliquer cette maladie : les sujets atteints de néphropathie à IgA ont une anomalie héréditaire de la réponse immune. Cette dernière est contrôlée par des gènes portés par le chromosome 6 et inclus dans le système majeur d'histocompatibilité (équivalent des gènes ^{Ia} de la souris).

Ainsi la maladie rénale n'est pas héréditaire au sens strict, mais la réponse immune anormale qui peut conduire à cette glomérulonéphrite est génétiquement contrôlée.

DIRECTEUR DE L'UER DE MEDECINE

LE PRESIDENT DE LA THESE

C. CABAL,

Pr. J. TRAEGER,

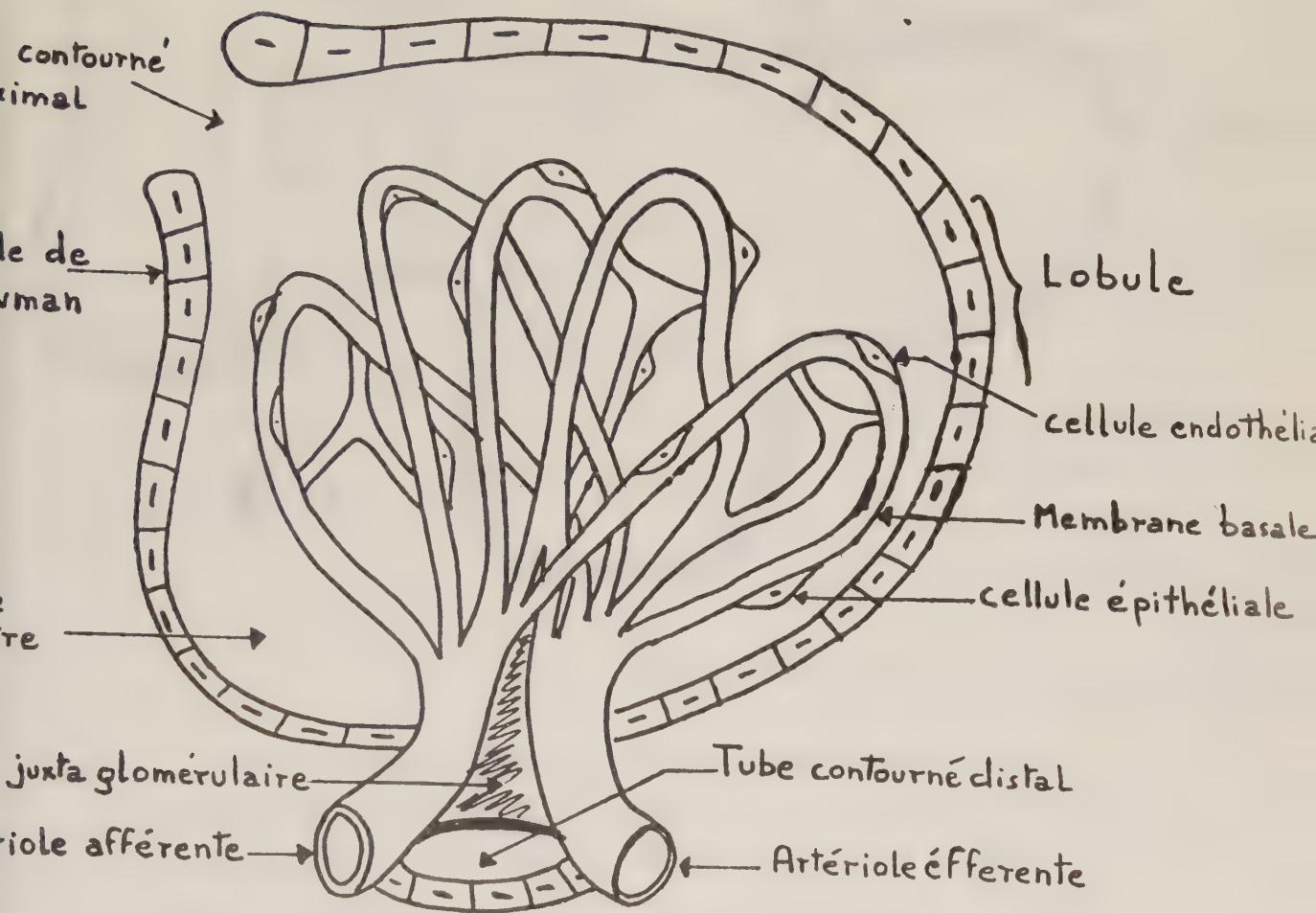
ET PERMIS D'IMPRIMER
N, LE 26 JUILLET 1977

LE PRESIDENT DE L'UNIVERSITE
CLAUDE BERNARD
PRESIDENT DU COMITE DE COORDINATION
MEDICALE,
Pr D. GERMAIN,

A D D E N D U M

Cette dernière partie rappelle de façon très schématique la terminologie et la classification anatomopathologique couramment utilisées en matière de glomérulonéphrite.

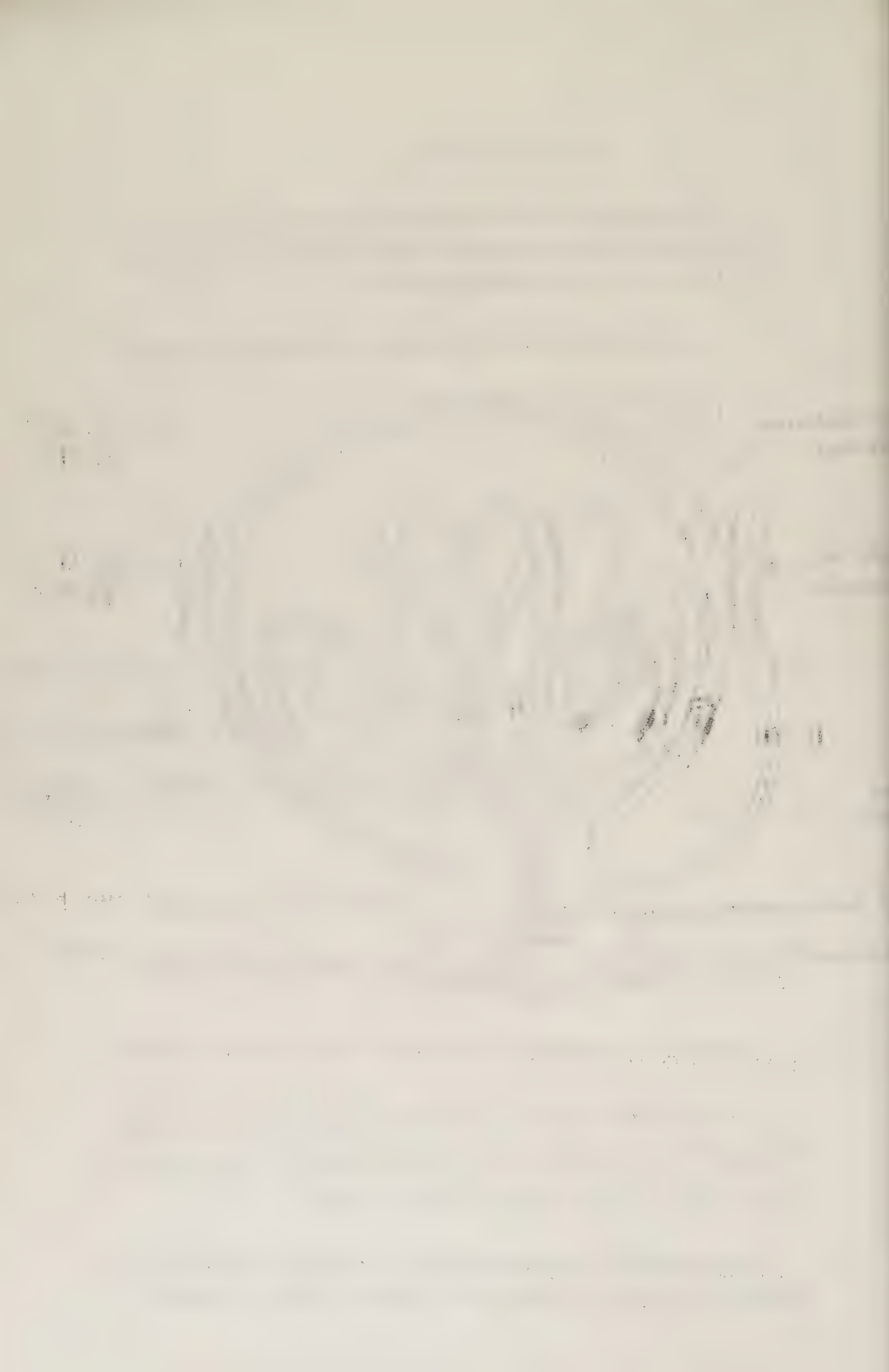
I/ STRUCTURE HISTOLOGIQUE DU GLOMERULE NORMAL



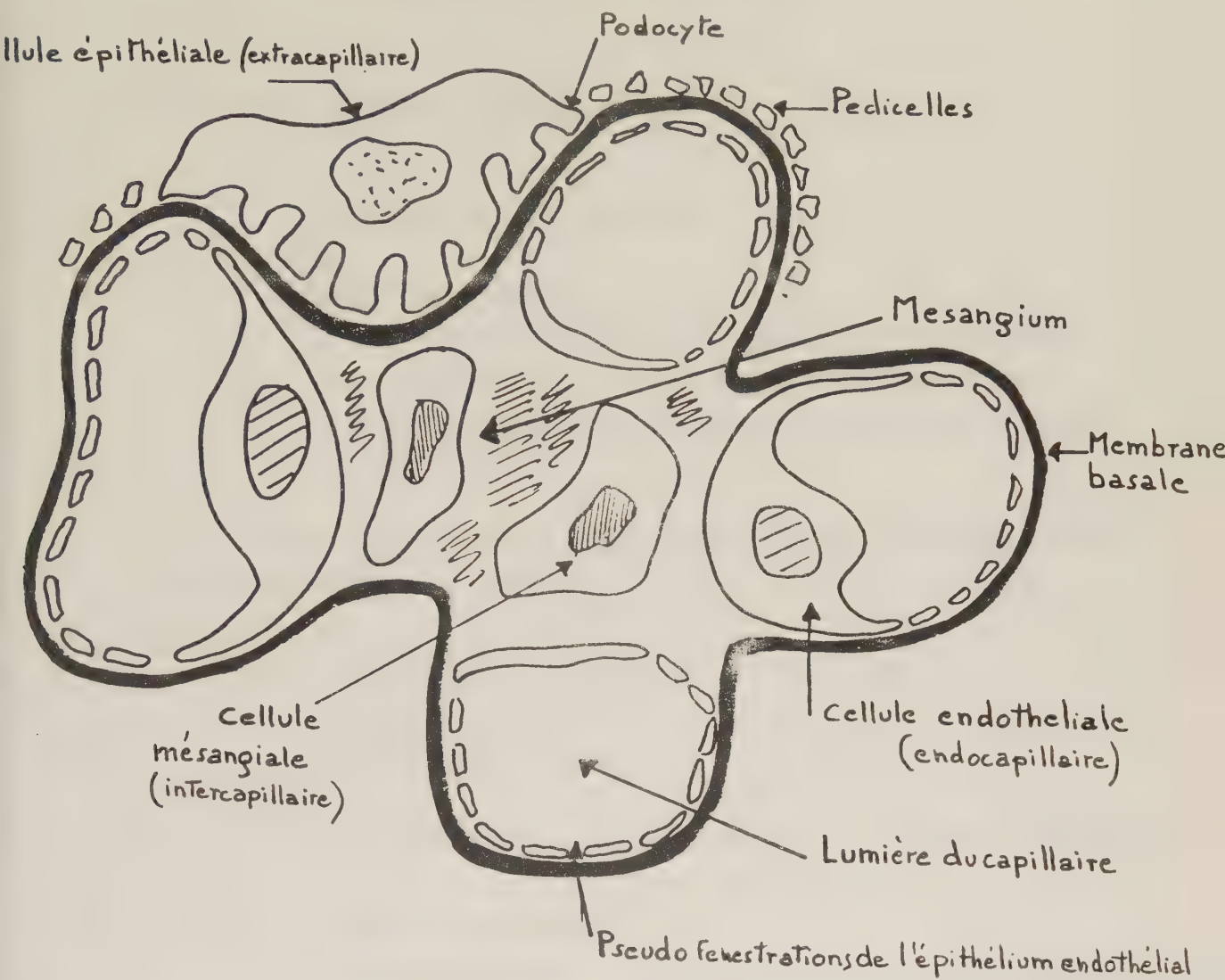
SCHEMA DES DIVERSES STRUCTURES D'UN GLOMERULE NORMAL

Le glomérule, formé par l'épanouissement d'un lacis capillaire situé entre les artérioles afférentes et éfférentes réunies au pôle vasculaire, est entouré de la capsule de BOWMAN qui au pôle urinaire, est en continuité avec le tube contourné proximal.

Les territoires, constitués par les capillaires provenant d'une branche de division de l'artériole afférente forment les lobules.



COUPE TRANSVERSALE D'UN LOBULE GLOMERULAIRE
CENTRE PAR L'AXE MESANGIAL



Sur une coupe transversale, l'axe commun, autour duquel s'enroulent les capillaires de chaque lobule, constitue la région centrale du lobule séparant les uns des autres les lumières capillaires. Cet axe centro-lobulaire est constitué par le mésangium et les cellules mésangiales (ou intercapillaires). La membrane basale des capillaires glomérulaires forme une couche continue.

II/ TERMINOLOGIE ET CLASSIFICATION ANATOMO-PATHOLOGIE DES GLOMERULOPATHIES

A - LES LESIONS ELEMENTAIRES-

1 - LES ATTEINTES CELLULAIRES :

Elles comprennent :

- la prolifération cellulaire endothéliale
- la prolifération cellulaire épithéliale
- la prolifération cellulaire axiale de type mésangiale

Cette prolifération cellulaire peut être soit diffuse soit généralisée.

2 - LES DEPOTS

Ils peuvent être :

- extra-membraneux (situés sur le versant épithélial de la basale)
- intra-membraneux
- sous-membraneux (situés entre la membrane basale et les cellules endothéliales).

3 - LES STIGMATES DE COAGULATION

Ils consistent essentiellement en la présence de dépôts de fibrine ou dépôts "fibrinoïdes".

4 - DIVERS PHENOMENES : Inflammation, nécrose peuvent exister notamment au niveau du tissu interstitiel et des tubes rénaux.

.../...

.../...

B - CLASSIFICATION ANATOMO-PATHOLOGIQUE

1 - LÉSIONS GLOMERULAIRES MINIMES :

Elles regroupent les lésions de l'"Néphrose lipoïdique", c'est-à-dire :

- oedème et vacuolisation des cellules épithéliales,
- oedème et granulations hyalines des cellules tubulaires proximales.

2 - LA "HYALINOSÉ SEGMENTAIRE ET FOCALE"

comportant les lésions suivantes :

- collapsus des anses capillaires
- thrombi hyalins comblant plus ou moins l'espace intra-capillaire,
- épaissement de la membrane basale
- possibles dépôts sous membraneux d'IgM et de C3.

3 - LA "GLOMERULONÉPHRITE INTERCAPILLAIRE A DÉPÔTS MÉSANGIAUX d'IgA

(ou maladie de BERGER) :

qui regroupe les lésions suivantes :

- épaissement mésangial
- prolifération endothéliale discrète
- dépôts mésangiaux d'IgA.

4 - GLOMERULONÉPHRITES PROLIFÉRATIVES GÉNÉRALISÉES DIFFUSES

a - Glomérulonéphrite proliférative endocapillaire (post-streptococcique);

Elle se caractérise par :

- une prolifération cellulaire axiale (endocapillaire)
- une hypertrophie du flocculus
- des dépôts extramembraneux d'IgG et de C3 = les "HUMPS"

.../...

.../...

b - G.N. endo et extra-capillaires

Elle se caractérise par l'association à une prolifération endocapillaire diffuse, d'une prolifération épithéliale formant les "croissants épithéliaux".

c - G.N. EXTRACAPILLAIRE PURE :

A la prolifération épithéliale s'ajoutent des dépôts extra-membraneux et mésangiaux d'IgG et de C3. Temoins du caractère malin de cette glomérulopathie.

d - G.N. membrano-proliférative

Elle se définit par :

- un épaississement diffus de la membrane basale
- une prolifération endocapillaire
- des dépôts qui peuvent être sous membraneux (aspects en "doubles contours" des parois de capillaires glomérulaires), ou situés au sein même de la membrane basale (dépôts denses).

5 - LÉSIONS DIFFUSES NON PROLIFÉRATIVES

C'est la G.N. EXTRA-MEMBRANEUSE qui se traduit morphologiquement par un épaississement diffus des membranes basales, sans prolifération cellulaire associée, avec la présence de dépôts extramembraneux d'Ig (IgG mais aussi IgA, IgM, C3).

6 - LÉSIONS INCLASSABLES :

Ce sont toutes les lésions glomérulaires qui n'entrent pas dans les groupes précédemment décrits.

1 - ALEXANDER F, LANNIGAN K. and BUL R.

Clinical light and electron microscopy findings in
idiopathic hematuria

J. Clin. Path. (1973) 26, 750

2 - ALPORT A.C.

Héreditary familial congenital hemorrhagic nephritis

Brit. Med. J. (1927) L. 504

3 - ANDRE C.

Allergy, Tolerance and immunoglobuline A

Lancet (1974) 11, 782

4 - ANTOINE B et BARIET J.

Les glomerulopathies humaines à "dépôts"
(maladies générales exclues) In "Monographie
annuelle de la Société Française de Biologie
Clinique.

L'Expansion Ed. Paris (1971) p. 115 à 132

5 - BAART DE LA FAILLE KUYPER EM., KATER L.

KOOIKER C.J. and DORMOUT MEES E.J.

IgA deposits in cutaneous blood vessel walls and
mesangium in Henoch Schonlein syndrome

Lancet (1973) I. P. 892

6 - BAEHR G.

A benign and curable form of hemorrhagic nephritis

JAMA (1926) 86, 1001

7 - BARBIANO DI BELGIOJOSO G., TARANTINO A., CIVATI G.

LIMIDU D. et MINETTI L.

Glomerulonephrite a despositi intercapillari di
IgA IgG : Studio clinico e morfologico di 63
casi

La Ricerca Clin. Lab (1973). 3 (suppl. I) 30

.../...

.../...

8 BART W. TAYLOR J. and GERMUTH F.G.

The pathogenesis of focal immune complex glomerulonephritis

Fed. Proc. (1970) 29, 236

9 - BARIÉTY J., LAGRUE G., DRUET PL. et STERNBERG M.

Les glomerulopathies expérimentales

(en dehors du diabète de l'amyloïdose et du phénomène de Schwarzmann

J. Urol. Nephrol. (1970) 76 : 305 & 336

10 - BARIÉTY J. & DRUET P.

Résultats de l'immuno-histochimie de 589 biopsies rénales
(Transplantations exclues)

Ann. Med. Int. (1971) 22 p. 63-69

11 - BARNET E.S., CONDEMI JJ, LEDDY J.L. and VAUGHAN J.d.

Gamma 2, Gamma 1A and gamma 1M antinuclear factory in human sera.

J. Clin. Invest (1964) 43, 1104

12 - BENVENISTE J. LESPINATS G. and SALOMON J.C.

Serum and secretory IgA in axenic and Holoaxenic mice.

J. (1971) 107 1655

Immunol

13 - BERGER J., NEVEU T., MOREL MARÔGER L. et ANTOINE B.

Localisation des immunoglobulines et du fibrinogène dans les lésions glomérulaires

Act. Nephrol. Hôp. Necker 1 vol. PARIS (1967)

Ed. Méd. Flammarion p. 161

14 - BERGER J. et HINGLAIS N.

Les dépôts intercapillaires d'IgA & IgG

J. Urolog. Néphrol. (1968) 74, 694

.../...

.../...

15 - BERGER J. YANEVA H. et ANTOINE B.

Etude immunohistochimique des lésions glomérulaires

J. Urol. Nephrol. (1968) 75 269

16 - BERGER J., YANEVA H. et HINGLAIS N.

Les glomérulonéphrites focales

Act. Néphr. Hôp. Necker 1 vol. PARIS (1969)

Ed. med. Flammarion p. 141

17 - BERGER J.

IgA glomerular deposits in renal disease

Transpl. Proc. (1969) 1, 935

18 - BERGER J. YANEVA M. et HINGLAIS N.

Immunofluorescence des glomérulonéphrites

Act. Néphrol. Hôp. Necker

1 vol. PARIS (1971) Ed. Med. Flammarion p. 17

19 - BERGER J., NOEL L.H., YANEVA H.

Les dépôts de complement dans le rein

Act. Néphr. Hôp. Necker 1 vol. PARIS (1974)

Ed. Med. Flammarion

20 - BERGER J., YANEVA H., NABARRA B., BARBANEL C.

Recurrence of mesangial deposition of IgA after renal transplantation

Kidney int (1975) 7 : 232 - 241

21 - BERGER J.

Les glomérulonéphrites à dépôts mésangiaux d'IgA

Communication ou séminaire de Néphrologie pédiatrique de l'Hôpital Necker PARIS 1975

22 - BLAINEY J.D., HARWICKE J and LANNIGAN R.

Focal glomerulonephritis. In Becker F.L.

Structural basis of Renal disease New-York (1968)

Hoeber Ed P. 349

.../..

.../...

23 - BOACLE R. J. PPUITT K. M. and MESTECKY J.

The interactions of human complement with inter-
facially aggregated preparations of human secretory
IgA

Immuno-chemistry (1974) 11.543

24 - BOUVIER R.

La maladie de BERGER. (Néphropathie à dépôts mesangiaux
d'IgA). A propos de 25 cas chez l'enfant

Thèse - LYON 1975

25 - BRANDTZAEG P.

Structure, Synthesis and external transfer of muco-
sal immunoglobulines

Ann. Immunol. (Inst. Pasteur) 1973 ; 124 c. 417

26 - BRIT. MED. J. Editorial

Hereditary nephritis (1972) p. 367

27 - BRUNS G.A.P.

Complement genes on chromosome 6.

The New England J. of Med. (1977) 296-9 p. 510-11

28 - CALLARD P., FELDMANN G., PRANDI D, BELAIR M.F., MANDET C,
WEISS V., DRUET P, BENHAMOU J.P. et BARIETY J.

Immune complex type glomérulonephritis in cirrhosis
of the liver.

Amer. J. Path : (1975) 80. 329

29 - CHEN B.T.A. OOI.B.S. TAN K.K. and KHOO O.T.

Causes of recurrent hematuria

Quart. J. Med. . (1972) 41, 141

30 - CHUNG S.H., KIM S.S. CHA H.D., CHO J.S., CHOI I.J.

Mesangial IgA/IgG deposit glomerulonephritis

Yonsel. Med. J. (1974) 15 (2) : 128-35

.../...

.../...

- 31 - CHURG J. and SHERMAN R.L.

Pathologic characteristics of hereditary nephritis.
Arch. Path. (1973) 95-374

- 32 - COCHRANE C.G. and HAWKINS D.

Studies on circulating immune complexes
III. Factor Governing the ability of circulating
complexes to localize in blood vessels
J. Exp. Med. (1968), 127, 137 - 154

- 33 - COE J.E.

Studies on IgA of the guinea pig
Immunology (1972) 22, 333-345

- 34 - COLLET B.

Néphrite hématurique récidivante de l'enfant
A propos de 25 observations
Thèse méd. Lyon (1971)

- 35 - COONS A.H. and KAPLAN M.H.

Localisation of antigen in tissue cells ;
Improvements in method for detection of antigen
by means of fluorescent antibody
J. Exp. Med. (1950) 91-1-13

- 36 - CORDONNIER D., SIMON D., MARTIN H., CHENAIS F., MIKLER F.
DERUJ L. et MULLER J.M.

Hématuries macroscopiques récidivantes dites bénignes : Glomérulonéphrites à dépôts intercapillaires d'IgA - IgG. Réévaluation du pronostic à propos de 9 observations chez l'adulte
RMAF (1973) 2 : 697 - 702

- 37 - CORDONNIER D., VIATET P., CHENAIS F., GROSLAMBERT P.,
BOUAQUET M.C. et MARTIN H.

Augmentation du taux des IgA sériques dans les glomérulonéphrites avec dépôts d'IgA dans le

.../...

.../...

mésangium (GNM IgA)

Nouv. Presse med (1974) 35-2264

38 - DAUSSET J.

Le complexe HLA

I. Immunogénétique du système HLA :

Les séries alléliques HLA-A-, B et C

La Nouv. Presse Med. 1976 (S) 20 p. 1301-4

39 - DAUSSET J.

Le complexe HLA

II - Immunogénétique du système HLA : la série
allélique HLA-D et les spécificités des sous popula-
tions lymphocytaires

La Nouv. presse Med 1976 5 (21) 1353-57

40 - DAUSSET J.

Le complexe HLA

III - Implications en Transplantation et en trans-
fusion.

La Nouv. Presse Med. 1976 S. (22) p. 1413 - 16

41 - DAUSSET J.

Le complexe HLA. IV : les associations entre HLA
et maladies.

La Nouv. Presse Med. (1976) 5 (23) p. 1477-82

42 - DAUSSET J.

Le complexe HLA en 1977

Act. Neph. Hôp. Necker (PARIS 1977) p. 405-418

43 - DAVIDSON A.M., THOMSON D., Mac Donald M.K., UTTLEY W.S.
and ROBSON J.S.

The role of the mesangial cell in proliferative
glomerulonephritis.

J. Clin. Path (1973) 26, 198

..../...

.../...

44 - DAVIES D.R., TIGHE J.R., JONES N.F. and BROWN G.W.

Recurrent hematuria and mesangial IgA deposition.

J. clin. Path (1973) 26-6-72

45 - DAVIES D.R., TIGHE J.R., JONES N.F.

letter : Isolated glomerulonephritis with mesangial IgA deposition

Brit. Med. J. (Oct 1975) 4 (5988) : 103

46 - DAY N.K., GEIGER H., Mac LFAN R. and Coll

The association of respiratory infection, recurrent hematuria and focal glomerulonephritis with activation of the complement system in the cold

J. Clin. Invest. (1973) 52- 968)

47 - DEWERRA P., MOREL-MAROGER L., LEROUX ROBERT C. et RICHET G.

Glomérulonéphrites à dépôts d'IgA diffus dans le mésangium

Schweiz Med. Wschr (1973) 103, 76

48 - DIXON F.J.

The pathogenesis of glomerulonephritis

Am. J. Med. (1968) 44, 493

49 - DIXON F.J., WILSON C.B. et MARQUARDT H.

Les glomérulonephrites immunologiques expérimentales in "Actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker". Ed. Med. Flammarion - PARIS (1971) p. 7 - 16

50 - DIXON F.J., WILSON C.B.

Recent Advances in Immunology of Glomerulonephritis Proc. 6th int. Congr. Nephrol. FLORENCE 1975 - pages 60-68 (Karger, Basel 1976)

51 - DRUET P., BARIETY J., BERNARD D. et LAGRUE C.

Les glomerulopathies primitives à dépôts mésangiaux d'IgA et d'IgG.

Etude clinique et morphologique de 52 cas

Presse Med. (1970) 78-583

... / ...

.../...

52 - DRUET P. LELONG B., BARIETY J. et LAGRUE C.

Application à la pathologie rénale de la technique
des anticorps couplés aux enzymes.

Rev. Franç. Et. Clin. Biol. (1970)

53 - DUMBLE L.J., MAC DONALD I.M., KINCAID SMITH H.P.

H.L.A. : antigens and Renal disease

In HLA and Disease (PARIS 1976) INSERM 246

54 - EKNOVAN G., GYORKEY C., DICHOSO C., MARTINEZ-MALDONADO M.

SUKY W.N. and GYORKEY P.

Renal morphological and immunological changes
associated with acute viral hepatitis.

Kidney int. (1971) 1 : 413-419

55 - FARQUHAR M.G., WISSIG S.L. AND PALADE G.E.

Glomerular permeability I. ferritin transfer across the
normal glomerular capillary wall

J. Exp. Med. (1961) 113, 47

56 - FEIZI T. and GITLIN N.

Immune complex disease of the kidney associated with
chronic hepatitis and cryoglobulinemia

Lancet (1969) 11, 873

57 - FRIES D., BRUNAT N., FERTOLI V., FRANCOIS B. et TRAEGER J.

Le tissu intercapillaire dans les glomérulites primi-
tives

J. Urol. Néphrol. (1969) 71, 313

58 - FU S.M., KUNKEL H.G., BRUSMAN H.P., ALLEN F.M., FOTINO J.R.

and M.

Evidence for linkage between HL-A histocompatibility
genes and those involved in the synthesis of the
second component of complement.

The Journ. Of exp. Med (1974) 140. 1108-1111.

.../...

.../...

59 - GALBRAITH S.L.

The mesangium of the renal glomerulus
Scot. Med. J. (1971) 71, 313

60 - GALLE P.

Sur une variété inédite de dépôts interluminaires
dans le glomérule
Rev. Franç. Et. Clin. Biol. (1964) 9.49

61 - GERMUTH F.G. and RODRIGUEZ E.

Immunopathology of the renal glomerulus
Boston. Little, Brown and Company (1973)

62 - GERMUTH F.G. and RODRIGUEZ E.

Focal mesangiopathic glomerulonephritis :
prévalence and pathogenesis
Kidney int (1975), 7.216-223

63 - GOTZE O. and MULLER EBERHARD H.

The C3 activator system : on alternative pathway
of complement activation
J. Exp. Med. (1971) 134-90

64 - GRACE S.C., SUKIW N., SPJUT H.J., EKNOVAN G. and MARTINEZ-
MALDONADO M.

Hereditary nephritis in the negro
Arch. Int. Med. (1970) 125-451

65 - GRUND K.E., HARA M., BOHLE A.

Diffuse Mesangial Cell Proliferation in Focal sclero-
sing glomerulonephritis.
Virchows Arc. A. Path. Anat and Histol. 370 (4) 297-305

66 - GRUNFELD S.P., BOIS E.P. and HINGLAIS N.

Progressive and non progressive hereditary chronic
nephritis.
Kidney Int. (1973) 4, 216

67 - GUERY P.

Aspects cliniques et biologiques des glomérulonéphrites

.../...

.../...

à dépôts mésangiaux d'IgA chez l'enfant.

Communication au Séminaire de Néphrologie pédiatrique de l'Hôpital Necker.

PARIS 1975

68 - HAMBURGER J.

L'immunologie de greffe au service de la médecine
II L'étude des maladies du rein transplanté et les
enseignements qu'en tire la néphrologie
Presse Méd. (1973) 2,77

69 - HAMBURGER J., HINGLAIS N. et NOËL L.H.

Le demembrement des glomérulonéphrites
Ann. Méd. Interne 127 (N° 2) pp 133-37

70 - HEREMANS J.F.

Immunoglobulin A New perspectives
La Ricerca Clin. Las (1974) 4, 275

71 - HEYMANN W., KMETEC EP.P., WILSON S.G.F., UNTER J.L.P.,
ACKEL D.R., CAPPAGE F.

Experimental autoimmune renal disease in rats.
Graber P. and Miescher P.A. (Ed- Immunopathology,
third Int. Symp. Basel Schwabe and Comp. (1963)

72 - HOEDEMACKEER Ph. J., HEMG. K., MANDEMA E., MOLENAAR I. and
ARENAO A.

Glomerulonephritis with mesangial deposition of
immunoglobulins, especially IgA.
In. int. Cong. Nephrolg. P. 16
Abstracts I. Stockholm (1969)

73 - HORN R.C., SMETAMA H.

Intercapillary glomerulo-sclérosis
Am. J. Path. (1942) 18.93

.../...

.../...

74 - HOYER J.D., ELEMA J.D. and VERNIER R.L.

Glomerular mesangial function in unilateral renal disease

Abstract 296 VI Int. Cong. Nephrol. (1975)

75 - NOWBRAY J.F.

Association of heterozygous C2 deficiency with both disease and HL-A.

In HLA and disease (PARTS Inserm 1976) p. 204

76 - HUMAIR L.

Maladies glomérulaires par complexes antigènes anticorps

Modèles expérimentaux et mécaniques pathogéniques.

Schweiz. Rundschau. Med (PRAXIS) 65 (17) 510-13.

77 - HUNSICKER L.G.

The role of complement in glomerulonephritis

Milt. Med. 140 (9) : 614-8 (Sept. 1975)

78 - HYMAN L.R., WAYNILD J.P., BIERNE G.J. and BURKHOLDER P.M.

Immunoglobulin A distribution in glomerular in glomerular diseases

Analysis of immunofluorescence localisation and pathogenetic significance

Kidney Int. (1973) 3. 397

79 - IMBASCIATI E., ALLARIA P., BARBIONO DI BELGIOSO G., BESTETTI M., DURANTE A. and BANFI G.

Natural history and clinicopathological correlations in 137 adult patients with idiopathic IgA mesangial deposits glomerulonephritis.

Abstracts 285 Int. Cong. Nephrology (1975) Firenze

80 - JANIN G.

Glomerulonephrites à dépôts mesangiaux d'IgA

Thèse - Lyon - 1975

.../...

.../...

81 - JERSILD G., RUBINSTEIN P., VAY N.K.

The HLA system and inherited deficiencies of the complement system.

Transplant. Rev (1975) vol 32 p. 43 - 71

82 - KATER L., BAART DE LA FAILLE KUYPER E.M., KUYTEN R. H.
KOOIKER C.J. and DURHOUT MESS F.J.

Simultaneous occurrence of IgA deposits in clinically normal skin and glomerular mesangium : arguments for a disease entity

Abstracts 343 VI Int. Cong. Nephrol. Firenze (1975)

83 - KOHLER P.F.

Inherited complement deficiencies and systemic lupus erythematosus : an immunogenetic puzzle

Ann. Int. Med. 1975 (82) 420 - 421

84 - Koyama H., NARITA M., TOJO S., SMIGEMATU H. NIWA K, TANIGUCHI M
and TADA T.

Factors influencing localization of antigen antibody complexes in the kidney tissue

Abstracts 422 VI Int. Cong. Nephrol. Firenze (1975)

85 - LAGRUE G., BARIETY J., DRUET P. et STENBERG M.

Immunopathologie des glomérulonéphrites expérimentales et humaines.

Gaz . Méd. France (1971) 78 : 5163 - 5168

86 - LAGRUE G., HIRBEC F., FOURNEL M et INTRATOR L.

Glomérulonéphrite mésangiale à dépôts d'IgA :

Etude des Immunoglobulines sériques

J. Urol. Néphrol. (1974) 80-4-5, 389

87 - LATTA H. and MAUNSTACH A.B.

Relations of the centrolobular regions of the glomerulus to the juxtaglomerular apparatus

J. Ultrastruct. Res. (1961) 6. 561

.../...

.../...

88 - LAWRENCE

Comm. Person. In Glomerulonephritis.

Ed. by Kincaid Smith P., Matthew th, BECKER El, John
Wiley, and Sons (1973)

89 - LETHM A.

Mesangial and Kuppler Cells

Lancet (1975) 1, 277

90 - LEVY M. et GUBLER M.C.

Hématuries macroscopiques récidivantes idiopathiques
et dépôts mésangiaux d'IgA - IgG (Maladie de Berger)
In "Journées parisiennes de Pédiatrie".

Flammarion Ed. PARIS (1972) p. 226 - 237

91 - LEVY M., BEAUFILS H., GUBLER M.C. and HABIB R.

Idiopathic recurrent macroscopic hematuria and me-
sangial IgA - IgG deposits in children (Berger's
Disease) Clin. Nephrol. (1973) 1, 2, 63.

92 - LOWANCE D.C., MULLINS J.D., Mc PHAUL J.J.

Immunoglobulin A. associated glomerulonephritis
Kidney Int. (1973) 3, 167, 176.

93 - Mac CONVILLE J.M., WEST C.D., and Mac ADAMS A.J.

Familial and non familial benign hematuria
J. Pediat. (1966) 69, 207

94 - Mac COY R.C., ABRAMOWSKY G.R. and TISHER C.C.

IgA nephropathy

Am. J. Path (1974) 76, 123

95 - Mac DONALD I.M., DUMBLE L.J., KINCAID SMITH H.P.

HLA and glomerulonephritis

In HLA and disease (PARIS 1976 INSERM) p. 203

.../...

.../...

96 - Mac ENERY P.T., ADAMS A.J. and WEST C.D.

Glomerular morphology, natural history and treatment
of children with IgA-IgG mesangial néphropathy.
in glomerulonephritis : Morphology, natural history
and treatment.

Ed. By Kincaid. Smith P. Matthew T.H. and BECKER E.L.
New-York, John Wiley and sons (1973) p. 305

97 - Mc LEAN R., GEIGER H. and DAY M.K.

Activation of the C system at 4° by the "alternate
pathway in a patient with focal glomerulonephritis
Fed. Proc. (1972) 31 : 646 - 646

98 - MANIGAND G., MOREL-MARUGER L., SIMON J. et DEPARIS M.

Lésions rénales glomérulaires et cirrhose du foie
Rev. Franc. Etud. Clin. Biol. (1970) 15 : 989-996

99 - MARKS M.I. and BRUMMOND K.N.

Benign Familial hematuria
Pediatrics (1969) 44 : 590 - 592

100 - MAUER S.M., FISCH A.J., BLAU E.D. and MICHAEL A.F.

The glomerular mesangium II. studies of macro-
molecular uptake in normal and nephrotic rats.
J. clin. Invest (1972), 51, 1092

101 - MAUER S.M., FISH A.J., DAY N.K and MICHAEL A.F.

The glomerular mesangium II. Studies of macro-
molecular uptake in nephrotoxic nephritis in rats.
J. Clin. Invest. (1974) 53. 431

102 - MAUER S.M., SUTHERLAND V. E.R., HOWARD R.J., FISH A.J.

NAJARIAN J.S. and MICHAEL A.F.
The glomerular mesangium III. Acute immunomesangial
injury. A new model of glomerulonephritis.
J. Exp. Med. (1973), 137, 553

.../...

.../...

103 - MICHAEL A.F., FISH A.J. and GOOD R.A.

Glomerular localization and transport of aggregated protein in mice

Lab. Invest (1967) 17, 14.

104 - MICKEY M.R., KREISLER M., TERASAKI P.I.

Leucocyte antigens and disease. II. Alterations in frequencies of haplotypes associated with chronic glomerulonephritis.

HistoCOMPATIBILITY TESTING. 1970 (Copenhagen. Manksgaard), p. 237

105 - MOREL-MAROGER L., LEATHEM A., RICHET G.

Glomerular abnormalities in non systemic diseases : relationship between light microscopy and immunofluorescence in 433 renal biopsy specimens.

Amer. J. Med. (1972) 53 : 170 - 185

105 bis - NOEL L.H., DESCAMPS B., BACH J.F., BUSSON M. GUILLET J. MURS J.

HLA antigen in four well defined kidney diseases
In HLA and Disease (1956) INSERM p. 202

106 - NYULASSY S., BUG M., SASINKA M., PAVLOVIC M. MIRSKOVA V., KAISEROVA M. et STEFANOVIC J.

HLA system glomerulonephritis

HLA and disease (PARIS 1976) Inserm) p. 207

107 - OGRA P.L., KARLON D.T.

The rôle of immunoglobulins in the mechanism of mucosal immunity to virus infection.

Pediat. Clin. N. Amer. (1970) 17 : 385

108 - PERKOFF G.T.

The hereditary renal diseases

New. Engl. J. Med. (1967)

277, 79 129, 138

.../...

.../...

- 109 - ROGERS P.W., KURTZMAN N.A., BRUNN S.M. and WHITE M.G.
Familial benign essential hematuria
Arch. Int. Med. (1973), 131, 257
-

- 110 - ROSSEN R.D., REISBERG M.A., SINGER D.B., SCHLOEDER F.X.,
SUKI W.N., HILL L.L., EKNOVAN G.
Soluble immune complexes in sera of patients with
nephritis
Kidney Intern. vol. 10 (1976) p. 256 - 263
-

- 111 - ROY L., FISH A., VERNIER R.L. and MICHAEL A.F.
Recurrent macroscopic hematuria, focal nephritis
and mesangial deposition of immuno-globulin and
complement.
J. Pediatrics (1973) 82-767
-

- 112 - ROYER P., HABIB R., MATHIEU H., BROYER M.
Nephrologie pédiatrique
Edit. Flammarion (1975) p. 213 - 215
-

- 113 - ROYER P., HABIB R., MATHIEU H., BROYER M.
Nephrologie pédiatrique, syndrome d'Alport
Edit. Flammarion (1975) p. 40-44
-

- 114 - SISSONS J.G.P., WOODROW D.T., CURTIS T.K. ; EVANS D.J.
GOWER P.E., SLOPER J.C., PETEWS D.K.
Isolated glomerulonephritis with mesangial IgA
deposits
Brit. Med. J. (Sept. 75) 3 (5984) p. 611-4
-

- 115 - SPEAR G.S., WHITWORTH J.M., KONIGSMARK B.W.
Hereditary Nephritis with Nerve Deafness;
Immunofluorescent studies on the kidney, with a
consideration of discordant Immunoglobulin -
Complement. Immunofluorescent reactions.
The Amer. J. of Med (49) 1970 P. 52-63
-

.../...

.../...

116 - STEGLEIN B. *et coll*

Genetically controlled antologous immune complex
glomerulonephritis in rats

J. Immunol. 115 (4) : 895 7 (Oct. 1975)

117 - TOMASI T.B. and BIENENSTOCK

Secretory immunoglobulins

Adv. Immunology (1968) 9,1

118-TOURVILLE V.R., ADLER R.M., BIENENSTOCK and TOMASI T.B.

The human secretory immune globulin system : immuno-
histological localization of gamma A, secretory
piece and lactoferrin in normal human tissues.

J. exp. Med. (1969), 129 : 411 - 429

119 - TRYGSTAD C.W., SIEHM E.R.

Elevated serum IgA globulin in anophylactoid purpura

Pediatrics (1971) - 47 : 1023 - 1028

120 - TSAI C.C., GIANGIACU'I J. and ZUCKNER J.

Dermal IgA deposits in Henoch Schonlein purpura
and Berger's nephritis.

Lancet (1975), 1-342

121 - UNANUE E.R. and DIXON F.J.

Experimental glomerulonephritis

Immunological events and pathogenetic mechanism

Adv. Immunol. (1967). 6,1.

122 - VAERMAN J.P.

Propriétés physico-chimiques des IgA humaines

Revue générale. Ann. Immunol. (Inst. Pasteur)

(1973), 174 c, 3, 289

123 - VANDEPUTTE L.B.A., BRUTEL DE LA RIVIERE G., VANBREDA

VRIESMANN P.J.C.

Recurrent of persistent hematuria. Sign of me-
sangial immune complexes deposition.

New - Eng. J. Med. (1974) 290, 21, 1165.

.../...

.../...

124 - VERNIER R.L., MAUER S., FISH A., MICHAEL A.

Les cellules mésangiales dans les gloméruloénphrites
Act. Néphrol. Hôp. Necker, PARIS 1971
Ed. Med. Flammarion p. 37

125 - VERNIER R.L., RESNICK JS and MAUER S.M.

Recurrent hematuria and focal glomerulonephritis
Kidney int (1975) 7 : 224 - 231

126 - WASSERMAN E., SCHWARZ F., WACHSTEIN M., LANGE K.

Diagnostic value of serum complement determination
in hereditary glomerulonephritis
J. Lab. et Clin. Med (1965) (65) 4p. 589-99

127 - WILSON D.

Human serum antibodies specific for secretory IgA.
Immunology (1972) 22, 1001

128 - WOODROFFE A.J., THOMSON N.M., MEADOWS R. and LAWRENCE J.R.

IgA - associated glomerulonephritis
Aust. NZ. J. Med. (Avril 75) 5 (2) : 97 - 100

129 - ZIMMERMAN S.W., BURKHOLDER P.M.

Immunoglobulin A. nephropathy
Arch. Intern. Med (Sep+ 75) 135 (9) : 1217-23

